

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

## **ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2024**

## **Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Харченко Наталія Вячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Гриненко Олександр Валентинович	завідувач відділом трансплантації та хірургії печінки Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, к.м.н.;
Квіт Христина Богданівна	доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Колеснікова Олена Вадимівна	заступник директора з наукової роботи державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Кондратюк Вадим Анатолійович	старший науковий співробітник відділу ендovasкулярної хірургії та ангіографії Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, д.м.н.;
Скрипник Ігор Миколайович	проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Полтавського державного медичного університету, президент громадської організації «Українська гастроентерологічна асоціація»;
Соловійова Галина Анатоліївна	завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Фадєєнко Галина Дмитрівна	директор державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Щербиніна Марина Борисівна	президент громадської організації «Українська асоціація по вивченню захворювань печінки» (за згодою);

## **Методологічний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний

експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



### **Рецензенти**

Степанов Юрій Миронович	в.о. директора ДУ "Інститут гастроентерології НАМН України", член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор;
Склярів Євген Якович	завідувач кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор.

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік**

## Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	2
Перелік скорочень .....	6
Передмова мультидисциплінарної робочої групи .....	10
Стислий виклад .....	11
Вступ .....	11
Патофізіологія декомпенсованого цирозу .....	13
Оцінка ризику декомпенсації та первинна профілактика декомпенсації цирозу .	15
Компенсована прогресуюча хронічна хвороба печінки .....	15
Жорсткість печінки як критерій виявлення та прогнозу сACLD .....	15
Вимірювання градієнта тиску у печінковій вені для оцінки CSPH пацієнтів з сACLD .....	16
Неінвазивні тести для оцінки CSPH пацієнтів з сACLD .....	17
Діагностика CSPH у пацієнтів з цирозом печінки .....	18
Градієнт портального тиску в умовах трансюгулярного внутрішньопечінкового портосистемного стентування .....	19
Прихована печінкова енцефалопатія у пацієнтів з цирозом печінки .....	20
Первинна профілактика декомпенсації .....	22
Лікування декомпенсованого цирозу .....	24
Вплив придушення етіологічного фактора на кінцевий результат декомпенсованого цирозу .....	24
Ефекти цілеспрямованої дії на ключові патогенетичні події в запобіганні прогресування цирозу .....	25
Лікування специфічних ускладнень декомпенсованого цирозу .....	26
Асцит .....	26
Неускладнений асцит .....	27
Рефрактерний асцит .....	36
Печінковий гідроторакс .....	45
Гіпонатріємія .....	47
Визначення та патофізіологія .....	47
Лікування гіпонатріємії .....	47
Шлунково-кишкова кровотеча .....	49
Патофізіологія .....	49
Природна динаміка варикозного розширення вен шлунка і стравоходу та кровотечі з варикозно розширених вен .....	50
Профілактика та лікування кровотечі з варикозно розширених вен .....	51
Портальна гіпертензивна гастро-інтестинопатія .....	59
Варикозне розширення вен шлунка .....	62
Гостра варикозна кровотеча. Узагальнення .....	65
Тромбоз спланхнічних вен. Етіологічне обстеження .....	67
Антикоагуляція та ТПВ при цирозі печінки .....	68
Маніфестна печінкова енцефалопатія у пацієнтів з цирозом печінки .....	69
Бактеріальні інфекції .....	73
Спонтанний бактеріальний перитоніт .....	73

Інфекції, відмінні від СБП .....	84
Запобігання подальшій декомпенсації. Визначення поняття «подальша декомпенсація».....	87
Визначення рекомпенсації цирозу печінки .....	89
Порушення функції нирок .....	90
Гепаторенальний синдром .....	96
Гостра печінкова недостатність на фоні хронічної .....	102
Визначення та патофізіологія .....	102
Провокуючі явища .....	103
Лікування ГПНХ .....	107
Відносна надниркова недостатність.....	111
Визначення та патофізіологія .....	111
Діагностика.....	111
Лікування відносної надниркової недостатності.....	112
Серцево-легеневі ускладнення .....	113
Циротична кардіоміопатія .....	113
Діагностика.....	113
Природна динаміка .....	115
Прогноз при циротичній кардіоміопатії .....	117
Гепатопульмональний синдром .....	118
Визначення та клінічні прояви .....	118
Патофізіологія .....	119
Діагностика.....	121
Природна динаміка .....	124
Лікування.....	124
Портолегенева гіпертензія .....	126
Висновки.....	130
Ризик мальнутриції .....	134
Пероральне харчування .....	136
Консультування щодо дієти .....	136
Потреба в білку.....	137
Потреба в амінокислотах з розгалуженими бічними ланцюгами.....	138
Мікронутрієнти / дієта з низьким вмістом натрію .....	140
Лікувальне харчування .....	140
Ентеральне та парентеральне харчування .....	140
Ентеральне харчування за допомогою зонда.....	142
Список літератури.....	144

## Перелік скорочень

АРБЛ	- амінокислоти з розгалуженими бічними ланцюгами
АФА	- активні форми азоту
АФК	- активні форми кисню
БЗНТ	- безперервна замісна ниркова терапія
БТ	- бактеріальна транслокація
в/в	- внутрішньовенно
ВІТ	- відділення інтенсивної терапії
ВК	- варикозна кровотеча
ВНН	- відносна надниркова недостатність
ВРВ	- варикозно розширені вени
ВС	- вени стравоходу
ГАК	- гази артеріальної крові
ГВК	- гостра варикозна кровотеча
ГД	- гостра декомпенсація
Г-КСФ	- гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ГНН	- гостра ниркова недостатність
ГПН	- гостре пошкодження нирок
ГПНХ	- гостра печінкова недостатність, що розвинулась на фоні хронічної
ГПС	- гепатопульмональний синдром
ГРС	- гепаторенальний синдром
ГТН	- гострий тубулярний некроз
ГХН	- гостра хвороба нирок
ГЦК	- гепатоцелюлярна карцинома
ДВЛС	- дилатація внутрішньолегевених судин
ЕГДС	- езофагогастродуоденоскопія
ЕХ	- ентеральне харчування
ЕхоКГ	- ехокардіографія
ЄАЛЗ	- Європейська асоціація серцево-судинної візуалізації
ЖП	- жорсткість печінки
ЗНТ	- замісна ниркова терапія
ІМТ	- індекс маси тіла
ІЮЛП	- індекс об'єму лівого передсердя
ІПП	- інгібітори протонної помпи
КЗГ	- кортизол-зв'язуючий глобулін
КТ	- комп'ютерна томографія
МАЗХП	- метаболічно асоційована жирова хвороба печінки
МЛС	- множинна лікарська стійкість
МНП	- мозковий натрійуретичний пептид
МПН	- мієлопроліферативна неоплазія
МРО	- мультирезистентні організми
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
НАСГ	- неалкогольний стеатогепатит

НГПН	- не-ГПН-ГРС
НМГ	- низькомолекулярний гепарин
НОАК	- нові оральні антикоагулянти
НПВ	- нижня порожниста вена
НПЗП	- нестероїдні протизапальні препарати
НСББ	- неселективні бета-блокатори
ОЛС	- опір легневих судин
ОТП	- ортотопічна трансплантація печінки
ОТПН	- одночасна трансплантація печінки та нирки
ПВО	- парацентез із видаленням великого об'єму рідини
ПГГ	- портальна гіпертензивна гастропатія
ПДХ	- пероральне додаткове харчування
ПЕ	- печінкова енцефалопатія
ПКР	- практичні клінічні рекомендації
ПЛГТ	- портолегенева гіпертензія
ППГ	- портопульмональна гіпертензія
ПРБ	- панрезистентні бактерії
ПССР	- порто-синусоїдальний судинний розлад
ПТФЕ	- політетрафторетилен
ПХ	- парентеральне харчування
ПЧ	- протромбіновий час
РААС	- ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РЕА	- раково-ембріональний антиген
РКД	- рандомізоване контрольоване дослідження
СААГ	- сироватково-асцитичний альбуміновий градієнт
САТ	- середній артеріальний тиск
СБЕП	- спонтанна бактеріальна емпієма плеври
СБП	- спонтанний бактеріальний перитоніт
сТЛА	- середній тиск у легневій артерії
ТВВ	- тромбоз ворітної вени
ТВПШ	- транс'яремні внутрішньопечінкові портосистемні шунти
ТДЕ	- трансторакальна доплерівська ехокардіографія
ТЕ	- транзиторна еластографія
ТЛА	- тиск у легневій артерії
ТП	- трансплантація печінки
ТПВ	- тромбоз портальної вени
УЗД	- ультразвукова діагностика
ФВЛШ	- фракція викиду лівого шлуночка
ХХН	- хронічна хвороба нирок
ЦВТ	- центральний венозний тиск
ЦКМ	- циротична кардіоміопатія
ЦП	- цироз печінки
ШВЛ	- штучна вентиляція легень
ШКК	- шлунково-кишкова кровотеча

ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
ШКФ	- швидкість клубочкової фільтрації
ШЛС	- широка лікарська стійкість
AASLD	- Американська асоціація з вивчення захворювань печінки
ACLF	- гостра хронічна печінкова недостатність
APASL	- Азіатсько-Тихоокеанська асоціація з досліджень печінки
ASE	- Американське товариство ехокардіографії
BATO	- балонно-оклюзійна антеградна трансвенозна облітерація
BRTO	- балонно-оклюзійна ретроградна трансвенозна облітерація
cACLD	- компенсована прогресуюча хронічна хвороба печінки
CSPH	- клінічно значуща портальна гіпертензія
DAMP	- пов'язаний з пошкодженням молекулярний патерн
DILI	- медикаментозно-індуковане ушкодження печінки
E/A	- співвідношення раннього діастолічного/передсердного наповнення
EASL	- Європейська асоціація з вивчення хвороб печінки
EBL	- лігування латексними кільцями
E/e'	- швидкість раннього діастолічного наповнення/мітрального кільця
ESBL	- бета-лактамази розширеного спектру дії
ESPEN	- Європейське товариство парентерального та ентерального харчування
EVL	- ендоскопічне лігування варикозних вен
FDA	- Управління з продовольства і медикаментів США
FHVP	- вільний тиск у печінковій вені
FiO <sub>2</sub>	- фракція кисню в дихальній суміші
GAVE	- судинна ектазія антрального відділу шлунка
GLS	- глобальна систолічна деформація лівого шлуночка
HBV	- вірусний гепатит В
HVPG	- градієнт тиску у печінковій вені
ICA	- міжнародний клуб асцити
INR	- міжнародне нормалізоване відношення
KDIGO	- група «Захворювання нирок: покращення глобальних результатів»
LBP	- білок, який зв'язує ліпополісахариди
MAA	- макроагрегований альбумін
MELD	- шкала оцінювання тяжкості перебігу хронічних захворювань печінки
NACSELD	- Північноамериканський консорціум з термінальної стадії захворювання печінки
NGAL	- ліпокалін сечі, асоційований з желатиназою нейтрофілів
NOS	- синтаза оксиду азоту
PaO <sub>2</sub>	- парціальний тиск кисню
PAMP	- патоген-асоційований молекулярний патерн



PPCD	- дисфункція кровообігу після парацентезу
PPG	- градієнт портального тиску
SCr	- креатинін сироватки крові
SEMS	- саморозширюваний металевий стент
SIADH	- синдром порушення секреції антидіуретичного гормону
SOFA	- динамічна оцінка органної недостатності
SpO <sub>2</sub>	- насичення крові киснем
TIPS	- трансюгулярне внутрішньопечінкове портосистемне стентування
WHVP	- заклинений тиск в печінковій вені

## **ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ**

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією документів *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, 2018, Baveno VII–renewing consensus in portal hypertension. De Franchis R. et al., 2022, EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy, 2022* та *Plauth M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease, 2019*, що були обрані робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з цирозом печінки і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів надання допомоги. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням опитувальника AGREE II.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають медичну допомогу пацієнтам з цирозом печінки.

## *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, 2018*

### **Стислий виклад**

Для природної динаміки цирозу характерною є безсимптомна компенсована фаза, за якою настає декомпенсована фаза, що характеризується розвитком явних клінічних ознак, найчастішими серед яких є асцит, кровотеча, енцефалопатія та жовтяниця. Наступні «Практичні клінічні рекомендації» (ПКР) представляють собою перші ПКР щодо лікування декомпенсованого цирозу. В даному контексті, група експертів, яка наголошує на важливості початку етіологічного лікування захворювання печінки будь-якого ступеня на якомога більш ранній стадії, розширила свою працю на всі ускладнення цирозу, не охоплені рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL), а саме: асцит, асцит, який тяжко піддається лікуванню, гіпонатріємію, шлунково-кишкову кровотечу (ШКК), бактеріальні інфекції, гостре пошкодження нирок, гепаторенальний синдром, загострення хронічної печінкової недостатності, відносну надниркову недостатність, циротичну кардіоміопатію, гепатопульмональний синдром та портопальмональну гіпертензію (ППГ). Група експертів розробила ці рекомендації з використанням пошуків по базам даних PubMed і Кокран, які надають найновіші рекомендації стосовно лікування декомпенсованого цирозу з єдиною метою удосконалення клінічної практики.

©2018 Європейська асоціація з вивчення хвороб печінки. Оpubліковано Elsevier B.V. Усі права захищені.

### **Вступ**

Коли група експертів, призначена правлінням Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL), почала працювати над оновленням ПКР стосовно асциту, спонтанного бактеріального перитоніту (СБП) та гепаторенального синдрому (ГРС)<sup>1</sup>, стало очевидною необхідність охопити всі інші ускладнення декомпенсованого цирозу. В цих рамках шукалося формальне визначення декомпенсованого цирозу. Природна динаміка цирозу характеризується тихим, безсимптомним перебігом, доки підвищення тиску у ворітній вені та погіршення функції печінки не сформує клінічний фенотип. В безсимптомній фазі захворювання, яку зазвичай називають компенсованим цирозом, пацієнти можуть мати добру якість життя, а хвороба може прогресувати нерозпізнаною протягом кількох років. Декомпенсація характеризується розвитком явних клінічних ознак, найчастішими серед яких є асцит, кровотеча, енцефалопатія та жовтяниця. Після першого прояву будь-якого з них, хвороба, як правило, прогресує куди швидше, аж до смерті або трансплантації печінки (ТП). Дана фаза захворювання визначається як «декомпенсований цироз»<sup>2</sup>. Перебіг декомпенсованого цирозу в подальшому може прискорюватися розвитком інших ускладнень, таких як повторна кровотеча, гостре пошкодження нирок (ГПН), з ознаками ГРС або без них, гепатопульмональний синдром (ГПС), ППГ, циротична кардіоміопатія (ЦКМ) та бактеріальні інфекції. Звісно, розвиток бактеріальних інфекцій, а також

гепатоцелюлярна карцинома можуть пришвидшити перебіг захворювання на будь-якій стадії, а особливо у фазі декомпенсованого цирозу<sup>3</sup>. Визначивши потенційне поле діяльності та зробивши наголос на важливості етіологічного лікування захворювання печінки будь-якого ступеня на якомога більш ранній стадії, група експертів вирішила розширити свою працю на всі ті ускладнення цирозу, які ще не охоплені рекомендаціями EASL, а саме: ШКК, бактеріальні інфекції відмінні від СБП, гостра печінкова недостатність на фоні хронічної (ГПНХ), надниркову недостатність, ГПС, ППГ і ЦКМ. В процесі ми мали приділяти увагу рекомендаціям, що регулярно пропонувалися загальноновизнаними міжнародними експертними групами, які протягом багатьох років працюють в сфері ШКК або асцити чи пов'язаних з ним ускладнень. Враховуючи їх надзвичайну важливість в клінічній практиці, в подальшому розроблялися тільки специфічні аспекти їх рекомендацій в намаганні дати більш цілісний погляд на патофізіологію та лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом. З цієї причини, даний документ може вважатися не оновленням більш ранніх рекомендацій, а скоріше першими ПКР щодо лікування декомпенсованого цирозу з єдиною метою удосконалення клінічної практики.

#### **Процес розробки рекомендацій**

Група гепатологів з великою зацікавленістю в декомпенсованому цирозі, затверджена правлінням EASL, писала та обговорювала ці ПКР в період між березнем 2017 та лютим 2018 року. Рекомендації були направлені на незалежну експертну оцінку, а всі співавтори ПКР розкрили свої конфлікти інтересів через форму розкриття, надану офісом EASL, до початку виконання роботи. Комітет з етики EASL розглянув склад групи експертів з метою виключення можливості реальної або суб'єктивної упередженості. Конфлікт інтересів експертної групи ПКР декларується при поданні даного документу. Ці рекомендації підготовлено з використанням доказів, отриманих за допомогою пошуку в базах даних PubMed і Кокран до 27 березня 2018 року. Наводяться таблиці, що описують обґрунтування рівня доказовості та рекомендацій (**Таблиця 1**).

**Таблиця 1. Рівень доказовості та клас рекомендацій**

<b>Рівень доказовості</b>	
I	Рандомізовані контрольовані дослідження
II-1	Контрольовані дослідження без рандомізації
II-2	Когортні та аналітичні дослідження по типу «випадок-контроль»
II-3	Багатомірні часові ряди, суттєві неконтрольовані експерименти
III	Висновки визнаних спеціалістів, описова епідеміологія
<b>Клас рекомендацій</b>	
1	<b>Сильна рекомендація</b> Фактори, що впливають на силу рекомендації, охоплювали якість доказів, імовірний важливий для пацієнта прогноз, а також вартість
2	<b>Слабша рекомендація</b> Мінливість вподобань і значень, або більша невпевненість: гарантується скоріше слабка рекомендація. Рекомендація, надана з меншою впевненістю: більша вартість або споживання ресурсу

**Патофізіологія декомпенсованого цирозу**

Перехід від компенсованого безсимптомного цирозу до декомпенсованого цирозу відбувається з частотою приблизно 5-7% на рік<sup>4</sup>. Як тільки виникла декомпенсація, цироз стає системним захворюванням з дисфункцією багатьох органів/систем<sup>5</sup>. На цій стадії, пацієнти стають високочутливими до бактеріальних інфекцій через складну дисфункцію імунної системи, пов'язану з цирозом, яка зачіпає як вроджений, так і набутий імунітет<sup>6</sup>. В свою чергу, пацієнти з бактеріальними інфекціями обтяжені тяжкими клінічними проявами, аж до ГПНХ, а також високою смертністю<sup>6,7</sup>. Через ці явища декомпенсація є прогностичною перехідною зоною, оскільки медіана виживаності падає від більш ніж 12 років для компенсованого цирозу до близько двох років для декомпенсованого цирозу<sup>4</sup>. Протягом десятиріч клінічні прояви декомпенсованого цирозу розглядалися як наслідки гемодинамічного розладу, синдрому гіпердинамічної циркуляції, який можна віднести на рахунок вазодилатації периферійних артерій, що виникає переважно в області вісцерального кровообігу. Розширення такої вазодилатації загрожує ефективній волемії, що зрештою призводить до недостатньої перфузії периферійних органів, яка найбільше зачіпає нирки<sup>8</sup>. Дійсно, знижена ефективна волемія призводить до активації вазоконстрикторів і механізмів утримання води та натрію, зокрема ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), симпатична нервова система та секреція аргініну-вазопресину. Це пояснює деякі з кардинальних особливостей декомпенсованого цирозу, такі як затримка натрію та води в нирках, що призводить до виникнення асцити та ГРС. Інші прояви, які можна

віднести до гемодинамічних порушень, включають ГПС, підвищену чутливість до шоку та знижену відповідь серцево-судинної системи на фізіологічні та фармакологічні вазоконстрикторні стимули. Наступні дослідження висвітлюють участь кардіальної дисфункції через ЦКМ<sup>9</sup> в патогенезі ефективної гіповолемії<sup>10</sup>. Це відбувається на найбільш пізніх стадіях декомпенсації, коли таке порушення перешкоджає достатньому зростанню серцевого викиду, який би відповідав потребам системного кровообігу. Хоч молекулярні механізми, що відповідають за вазодилатацію артерій, які складаються з посиленого вироблення ендотелієм судинорозширювальних речовин, таких як оксид азоту, монооксид вуглецю, простагліцилін та ендоканабіноїди, були переконливо продемонстровані<sup>11</sup>, первинні причини таких порушень залишались певною мірою незрозумілими доки не стало очевидно, що пацієнти з прогресуючим цирозом проявляють стан хронічного запалення, на який вказують підвищені рівні прозапальних цитокінів і хемокінів<sup>12</sup>, що циркулюють в крові. Вірогідною причиною цього є системне поширення бактерій і бактеріальних продуктів, які мають назву патоген-асоційований молекулярний патерн (PAMP), в результаті атипичної бактеріальної транслокації (БТ). Цей феномен пояснюють змінами мікробіома та підвищеною кишковою проникністю. Схоже, що аналогічну роль відіграють інші молекули, так звані пов'язані з пошкодженням молекулярний патерн (DAMP), які вивільняються хворою печінкою через локальне запалення, а також апоптоз і некроз клітин. Як PAMP, так і DAMP пов'язані з вродженим визнанням рецепторів імунних клітин, які відразу після активації виробляють і вивільняють прозапальні молекули разом з реактивними формами кисню та азоту. Цей каскад явищ сприяє розвитку циркуляторної дисфункції та, разом з цим, безпосередньо сприяє розвитку функціональної недостатності та порушенню функції багатьох органів (Рис. 1)<sup>5</sup>. Сучасні стратегії профілактики та лікування декомпенсації й органної недостатності при цирозі покладаються на заходи, націлені на запобігання чи поліпшення кінцевого результату кожного ускладнення, тобто затримки натрію в нирках, яка веде до виникнення асцити, утворення аміаку при печінковій енцефалопатії, ефективної гіповолемії після парацентезу з видаленням великого об'єму рідини (ПВО) або під час ГРС, ниркової дисфункції, індукованої СБП, а також дисбіозу кишківника або надмірного бактеріального росту у пацієнтів, схильних до розвитку інфекцій. Всі ці стратегії будуть обговорюватися в даних ПКР. Однак, покращене знання патофізіологічного підґрунтя декомпенсованого цирозу сьогодні пропонує можливість більш комплексного терапевтичного та профілактичного підходу до лікування захворювання. Насправді, крім лікування основного(их) етіологічного(их) фактора(ів), за можливості, механістичні підходи до протидії ключовим патофізіологічним механізмам можуть затримати перебіг хвороби або запобігти їй та виникненню ускладнень і функціональній недостатності багатьох органів, тим самим покращуючи виживаність пацієнта та якість його життя, а також зменшуючи економічний тягар хвороби.

*Baveno VII—renewing consensus in portal hypertension. De Franchis R. et al., 2022*

**1. Оцінка ризику декомпенсації та первинна профілактика декомпенсації цирозу**

**1.1. Компенсована прогресуюча хронічна хвороба печінки (сACLD)**

Використання еластографії в клінічній практиці наразі дозволило на ранній стадії виявляти пацієнтів з нелікованим/активним хронічним захворюванням печінки, які мають ризик розвитку *клінічно значущої портальної гіпертензії* (clinically significant portal hypertension (CSPH)), а отже, ризик декомпенсації та смерті, пов'язаної з ураженням печінки. (A.1) (Змінено).

Термін *компенсована прогресуюча хронічна хвороба печінки* (compensated advanced chronic liver disease (сACLD)) був запропонований для відображення континууму тяжкого фіброзу та цирозу печінки (ЦП) у пацієнтів з хронічною хворобою печінки. Наразі обидва терміни компенсована прогресуюча хронічна хвороба печінки та компенсований цироз печінки є прийнятними, але не взаємозамінними. (B.1) (Змінено). Термін сACLD є більш широким поняттям, аніж компенсований ЦП, адже об'єднує як компенсований ЦП так і фіброз печінки за відсутності явищ декомпенсації з боку печінки. (B.1) (Змінено). У свою чергу компенсований ЦП можна розділити на 2 стадії залежно від відсутності або наявності CSPH. Пацієнти з CSPH мають підвищений ризик декомпенсації. Метою лікування компенсованого цирозу є попередження ускладнень, які визначають декомпенсацію. (A.1) (Змінено).

*Коментар робочої групи: ЦП також можна розділити на 3 стадії, що дозволить більш детально оцінити стадію хвороби і такий розподіл простий за критеріями Чальда-Пью*

Прагматичне визначення сACLD, засноване на вимірюванні жорсткості печінки (ЖП), спрямоване на стратифікацію ризику розвитку CSPH та декомпенсації на момент надання медичної допомоги, незалежно від гістологічної стадії або здатності ЖП ідентифікувати ці стадії. (B.1) (Змінено).

Пацієнтів з сACLD слід скерувати до спеціаліста з захворювань печінки для подальшого обстеження. (B.1) (Змінено). Інвазивні методи (біопсія печінки, визначення градієнту тиску у печінкових венах (HVPG)) можуть бути використані для подальшого обстеження в індивідуальному порядку в консультативних центрах. (B.1) (Змінено).

**1.2. Жорсткість печінки як критерій виявлення та прогнозу сACLD**

Значення ЖП (незалежно від методу, що використовується для її вимірювання) містить прогностичну інформацію при сACLD, як при даному обстеженні, так і під час подальшого спостереження. (A.1) (Нове). У пацієнтів з сACLD вимірювання значення ЖП можна повторювати кожні 12 місяців для моніторингу змін. (B.2) (Нове).

### **Критерії виявлення сACLD відповідно до значення ЖП за даними транзиторної еластографії (ТЕ):**

- <10 кПа за відсутності інших відомих клінічних/візуалізаційних ознак виключають сACLD;
- від 10 до 15 кПа вказують на ймовірну/можливу сACLD;
- >15 кПа є дуже вірогідними для діагностування сACLD. (В.1) (Змінено).

Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки та значенням ЖП <10 кПа за даними ТЕ мають незначний 3-річний ризик ( $\leq 1\%$ ) декомпенсації та смерті, пов'язаної з захворюванням печінки. (А.1) (Нове).

Пацієнти зі значеннями ЖП 7-10 кПа і триваючим ураженням печінки повинні спостерігатися в індивідуальному порядку для виявлення змін, що вказують на прогресування до сACLD. (С.2) (Нове).

ТЕ може також призводити до хибнопозитивних результатів, тому індекс ЖП  $\geq 10$  потребує повторної перевірки в умовах голодування, як тільки це буде можливо, або може бути доповненим результатами встановлених сироваткових маркерів фіброзу (fibrosis-4  $\geq 2,67$ , ELF-тест  $\geq 9,8$ , FibroTest  $\geq 0,58$  для алкогольної/вірусної хвороби печінки, FibroTest  $\geq 0,48$  для неалкогольної жирової хвороби печінки). (В.2) (Нове).

**Правило 5** для значення ЖП за ТЕ (10-15-20-25 кПа) потрібно використовувати для позначення прогресивно вищих відносних ризиків декомпенсації та смерті, пов'язаної з захворюваннями печінки незалежно від етіології хронічного захворювання печінки. (В.1) (Нове).

Клінічно значуще зниження значення ЖП, яке асоціюється зі значним зниженням ризику декомпенсації та смерті, пов'язаної із захворюванням печінки, може бути визначене як зниження значення ЖП на  $\geq 20\%$  та асоційоване зі значенням ЖП <20 кПа або будь-яким зниженням значення ЖП до <10 кПа. (С.2) (Нове).

### **1.3. Вимірювання градієнта тиску у печінковій вені (HVPG) для оцінки CSPH пацієнтів з сACLD**

Вимірювання *градієнта тиску у печінковій вені* (hepatic venous-pressure gradient (HVPG)) є золотим стандартом для діагностики сACLD і CSPH. Градієнт заклиненого до вільного тиску печінкової вени має вищу клінічну прогностичну цінність, ніж градієнт заклиненого тиску до правого передсердя, і повинен використовуватися як стандартний еталон. (В.1) Тиск у правому передсерді можна виміряти для виключення постпечінкового компонента портальної гіпертензії. (В.1) (Нове).

*Коментар робочої групи:* в Україні вимірювання градієнта печінкового венозного тиску проводиться тільки в високоспеціалізованих гепатологічних центрах.



HVPG визначається як різниця між заклиненим тиском в печінковій вені (WHVP) і вільним тиском в печінковій вені (FHVP), обидва з яких вимірюються шляхом катетеризації печінкових вен.

Використання балонного оклюзійного катетера з кінцевим отвором зменшує випадкову похибку при вимірюванні *заклиненого тиску в печінковій вені* (wedged hepatic venous pressure (WHVP)) і є кращим порівняно з використанням звичайного прямого катетера. (A.1) (Нове). Невеликий об'єм контрастної речовини слід вводити при надуванні оклюзійного балона, щоб підтвердити задовільну оклюзійну позицію і виключити наявність печінкових венозно-венозних сполучень. (A.1) (Нове).

До зниження WHVP можуть призводити печінкові венозно-венозні сполучення, про що необхідно повідомляти. (A.1) (Нове). Глибока седація під час вимірювання печінкової гемодинаміки може призвести до неточних значень HVPG. (B.1) Якщо необхідна легка седація, низька доза мідазоламу (0,02 мг/кг) не змінює HVPG і є прийнятною. (B.1) (Нове).

Для правильного відображення портального венозного тиску, WHVP потребує часу для стабілізації. Запис WHVP потребує щонайменше 1 хвилини з особливою увагою до стабільності протягом останніх 20-30 секунд. WHVP слід реєструвати в трьох екземплярах. (D.1) (Нове). Рекомендується повільне (до 7,5 мм/с) перманентне відстеження тиску, записане на папері або в електронному вигляді. Цифрові, екранні показники набагато менш точні і не повинні використовуватися. (A.1) (Нове).

Вільний тиск у печінковій вені необхідно вимірювати в межах 2-3 см від місця її злиття з нижньою порожнистою веною (НПВ). Тиск у нижній порожнистій вені потрібно вимірювати як внутрішній контроль на рівні устя печінкової вени. Якщо вільний тиск у печінковій вені більше ніж на 2 мм рт.ст. перевищує тиск у нижній порожнистій вені, слід виключити наявність обструкції відтоку з печінкової вени шляхом введення невеликої кількості контрастної речовини. (A.1) (Нове).

#### **1.4. Неінвазивні тести для оцінки CSPH пацієнтів з sACLD**

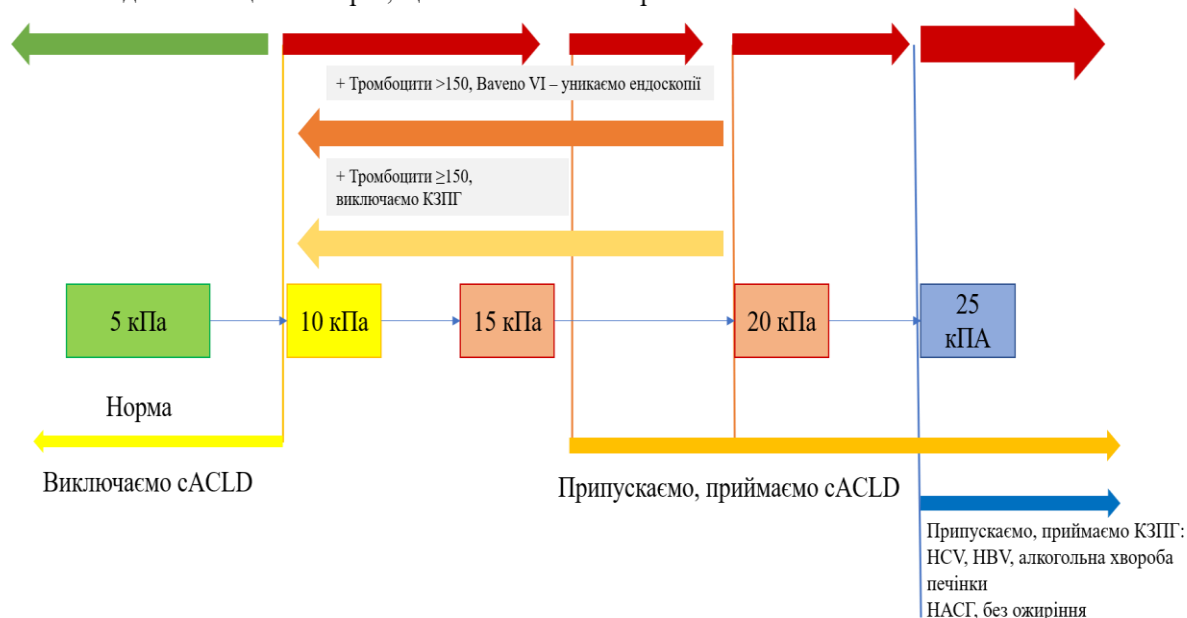
Хоча концепція CSPH ґрунтується на визначенні HVPG, неінвазивні тести є достатньо точними для виявлення CSPH у клінічній практиці. (A.1) (Нове). Визначення ЖП за допомогою TE  $\leq 15$  кПа плюс кількість тромбоцитів  $\geq 150 \times 10^9$ /л дозволяє виключити CSPH (чутливість і негативна прогностична цінність  $>90\%$ ) у пацієнтів з sACLD. (B.2) (Нове).

У пацієнтів з вірусно- та/або алкоголь-асоційованою sACLD та sACLD, яка не пов'язана з ожирінням ( $IMT < 30$  кг/м<sup>2</sup>) та асоціюється з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), значення TE  $\geq 25$  кПа є достатніми для встановлення діагнозу CSPH (специфічність та позитивна прогностична цінність  $>90\%$ ). Таким чином, можна визначити групу пацієнтів з ризиком виникнення ендоскопічних ознак портальної гіпертензії та підвищеним ризиком декомпенсації. (B.1) (Змінено). Для вищенаведених пацієнтів із значеннями ЖП  $< 25$  кПа можна використовувати модель ANTICIPATE-NASH для прогнозування ризику розвитку CSPH. Згідно з цією моделлю пацієнти зі значеннями ЖП між 20 і 25

кПа та кількістю тромбоцитів  $<150 \times 10^9$  /л або зі значеннями ЖП між 15 і 20 кПа та кількістю тромбоцитів  $<110 \times 10^9$ /л мають ризик розвитку CSPH щонайменше 60%. (B.2) (Нове) (Фігура 1).

У пацієнтів з асоційованою з НАСГ сACLD модель ANTICIPATE- NASH (включаючи ЖП, кількість тромбоцитів та ІМТ) може бути використана для прогнозування ризику розвитку CSPH, але необхідна подальша валідація. (C.2) (Нове).

Печінкова декомпенсація та смерть, що пов'язана із захворюваннями печінки



Фігура 1. Алгоритм для неінвазивного визначення сACLD та КЗПГ. сACLD – компенсована прогресуюча хронічна хвороба печінки, КЗПГ – клінічно значуща портальна гіпертензія, HCV – вірус гепатиту С, HBV – вірус гепатиту В, НАСГ – неалкогольний стеатогепатит.

Адаптовано з Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension

### 1.5. Діагностика CSPH у пацієнтів з цирозом печінки

Значення HVPG  $>5$  мм рт.ст. вказують на синусоїдальну портальну гіпертензію. (A.I) (Без змін).

У пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки та клінічними ознаками портальної гіпертензії (варикозно розширені вени шлунка та стравоходу, асцит, портосистемні колатералі), але з HVPG  $<10$  мм рт.ст., необхідно виключити порто-синусоїдальний судинний розлад (ПССР). (B.1) (Нове). ПССР – це широке клініко-патологічне поняття, що охоплює нециротичний портальний фіброз, ідіопатичну портальну гіпертензію або нециротичну внутрішньопечінкову портальну гіпертензію, а також різні гістологічні картини, що перетинаються, включаючи вузлову регенеративну гіперплазію, облітеруючу портальну венопатію, гепатопортальний склероз, неповний портальний цироз. (B.1) (Нове).

У пацієнтів з вірусним та алкогольним цирозом печінки вимірювання HVPG є золотим стандартом для визначення наявності CSPH, яка визначається як HVPG  $\geq 10$  мм рт.ст. (A.1) (Змінено). У цієї групи пацієнтів зниження HVPG у відповідь на прийом неселективних бета-блокаторів (НСББ) асоціюється зі

значним зниженням ризику варикозної кровотечі або інших декомпенсованих подій. (A.1) (Змінено).

У пацієнтів з первинним біліарним холангітом може бути наявний додатковий пресинусоїдальний компонент портальної гіпертензії, який не може бути оцінений за допомогою HVPG. (B.1). Таким чином, у цих пацієнтів HVPG може недооцінювати поширеність і тяжкість портальної гіпертензії. (B.1) (Нове).

У пацієнтів з цирозом печінки, що пов'язаний з НАСГ, незважаючи на те, що HVPG  $\geq 10$  мм рт.ст. залишається тісно асоційованим з наявністю клінічних ознак портальної гіпертензії, ці ознаки також можуть бути присутніми у невеликої частки пацієнтів зі значеннями HVPG  $< 10$  мм рт.ст. (C.2) (Нове).

#### **Хірургічні ризики:**

- **Наявність CSPH, що визначається або за HVPG  $\geq 10$  мм рт.ст., або за клінічними проявами портальної гіпертензії, асоціюється з вищим ризиком декомпенсації та смертності у пацієнтів з цирозом печінки, яким виконується резекція печінки з приводу гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК).** (A.1) (Нове).

- HVPG  $\geq 16$  мм рт.ст. у кандидатів на непечінкову абдомінальну хірургію асоціюється з підвищеним ризиком короткострокової смертності після операції. (C.1) (Нове).

#### **1.6. Градієнт портального тиску (PPG) в умовах трансюгулярного внутрішньопечінкового портосистемного стентування (TIPS)**

Градієнт портального тиску (portal pressure gradient (PPG)) – це різниця між тиском у ворітній вені і тиском у печінковій вені або нижній порожнистій вені. Анатомічні місця для вимірювання пост-TIPS PPG повинні включати головну портальну вену та нижню порожнисту вену (IVC, у місці відтоку шунта). (B.1) (Нове) Портальна гіпертензія визначається як патологічно підвищений PPG понад 5 мм рт.ст.

PPG слід вимірювати до та після встановлення трансюгулярного внутрішньопечінкового портосистемного стентування (TIPS). (A.1) (Нове). На безпосередній пост-TIPS PPG можуть впливати різні фактори, такі як загальна анестезія, застосування вазоактивних препаратів або гемодинамічна нестабільність, і тому безпосередній пост-TIPS PPG може не відображати довгостроковий PPG. (B.1). Вимірювання PPG у гемодинамічно стабільних пацієнтів, які не седовані, краще відображає значення пост-TIPS PPG і є рекомендованим. (B.1) (Нове).

У пацієнтів з варикозною кровотечею, які проходять TIPS, зниження абсолютного PPG  $< 12$  мм рт.ст. асоціюється з майже повним захистом від портальної гіпертензивної кровотечі і є бажаною ціллю для досягнення гемодинамічного успіху. (A.1). Відносне зниження PPG щонайменше на 50% від вихідного рівня значення пре-TIPS також може бути корисним. (B.2) (Нове).

Повторне вимірювання PPG показане для оцінки необхідності ревізії TIPS, якщо є клінічна або доплерографічна підозра на дисфункцію TIPS. (B.1) (Нове).

### 1.7. Прихована печінкова енцефалопатія у пацієнтів з цирозом печінки

Рекомендована наразі класифікація печінкової енцефалопатії (ПЕ) базується на тяжкості основного захворювання печінки та/або наявності портосистемного шунтування, тяжкості та тривалості психічних змін та наявності будь-яких ідентифікованих провокуючих/прискорюючих факторів. Таким чином, «тип С» ПЕ обумовлений цирозом із портосистемним шунтуванням або без нього.<sup>2</sup>

З точки зору ступеня тяжкості ПЕ її поділяють на приховану (незначні ознаки/симптоми або їх відсутність, але все ж присутні відхилення від норми результатів нейропсихологічних та/або нейрофізіологічних тестів) та маніфестну (ступені II або вище згідно з критеріями West Haven<sup>2</sup>). Критерії West Haven слід використовувати для стадіювання печінкової енцефалопатії, коли наявна принаймні тимчасова дезорієнтація (тобто за оцінкою West Haven  $\geq 2$ ). Для пацієнтів, у яких відсутні або легкі нейропсихіатричні порушення (тобто які не відповідають критеріям діагностики ступеня ПЕ  $\geq 2$  на основі критеріїв West Haven), слід використовувати нейропсихологічне/нейрофізіологічне або терапевтичне тестування з метою діагностики прихованої печінкової енцефалопатії. У пацієнтів з критеріями ступеня III-IV за шкалою West Haven для оцінювання слід додати шкалу ком Глазго (LoE 5, сильна рекомендація, консенсус 96%).

Прискорюючими/провокуючими факторами вважаються: закріп, шлунково-кишкова кровотеча, інфекції, гіпонатріємія та зневоднення/передозування діуретиками.<sup>8</sup> Наявність портосистемних шунтів сприяє виникненню ПЕ та асоціюється з більш тяжкими формами.<sup>9</sup> Якщо виникає епізод печінкової енцефалопатії, тяжкість психічних змін, наявність будь-яких ідентифікованих провокуючих факторів та наявність портосистемних шунтів слід враховувати, адже ці фактори впливають на діагностичну точність та лікування (LoE 5, сильна рекомендація, консенсус 96%).

Ознаки прихованої ПЕ та легких когнітивних порушень з етіологією, відмінною від печінкової дисфункції, значно перетинаються (LoE 2, консенсус 90%). Легкі когнітивні порушення можуть проявлятися порушеннями пам'яті або розладами уваги, виконавчої функції, навчання, мови, сенсо-моторного функціонування або соціальної когніції, які зазвичай помітні протягом щонайменше 6 місяців на відміну від когнітивних порушень прихованої ПЕ, які часто флюктуують. Особливостями прихованої ПЕ є дефіцит уваги, порушення концентрації, зорово-просторової орієнтації та координації, швидкості та точності моторних функцій<sup>35</sup>. Тому існує очевидне співпадіння в симптоматиці із легкими когнітивними порушеннями, однак існують і деякі відмінності. Зокрема, мовлення зберігається у пацієнтів із прихованою ПЕ як і пам'ять, а зміни швидкості та точності моторики не є типовими для мінімальної когнітивної дисфункції.<sup>32</sup> Легкі когнітивні порушення є проміжним станом між нормальним процесом старіння і деменцією.<sup>32</sup> Розповсюдженість легких когнітивних порушень у пацієнтів старше 60 років становить до 20%<sup>33</sup>. Оскільки супутні захворювання часто зустрічаються у пацієнтів із цирозом, особливо у літніх

людей, патологічні результати психометричних тестів не можуть бути інтерпретовані виключно як вказівка на приховану ПЕ. Слід розглянути можливість перекриття між собою супутніх захворювань, а діагноз прихованої ПЕ слід переглянути в контексті відповіді на терапію печінкової енцефалопатії.

У пацієнтів із цирозом печінки та відсутністю в анамнезі явної ПЕ скринінг на приховану печінкову енцефалопатію слід проводити за допомогою тестів, для проведення яких наявні відповідні досвід/засоби та запроваджені місцеві норми. Враховуючи те, що єдиним доступним на сьогоднішній день приліжковим тестом є Animal Naming Test, він вартий подальшого вивчення та затвердження (LoE 4, сильна рекомендація, консенсус 83%). Прихована енцефалопатія виникає у 30-70% пацієнтів із цирозом (деякою мірою залежно від методів аналізу та порогових значень) і пов'язана з низькою якістю життя,<sup>55-57</sup> зниженим соціально-економічним потенціалом,<sup>58</sup> і що найважливіше, з підвищеним ризиком розвитку явної ПЕ з часом.<sup>55,59-61</sup> Прихована ПЕ може вплинути на прогресування цирозу<sup>63</sup> та загальну виживаність.<sup>64</sup> Для розрахунку ризику ПЕ під час подальшого спостереження використовувалася генетична оцінка ризику, що поєднує попередні напади явної ПЕ, генетичний профіль та печінкову дисфункцію.<sup>27</sup>

У пацієнтів з печінковою енцефалопатією слід шукати та контролювати провокуючі фактори (LoE 2, сильна рекомендація, консенсус 100%). Основним втручанням у пацієнтів із явною ПЕ є пошук та корекція будь-яких провокуючих факторів. Це завжди передує специфічному лікуванню ПЕ, і до 90% пацієнтів можуть одужати від епізодичної маніфестної ПЕ шляхом корекції одного або декількох провокуючих факторів.<sup>89</sup> Специфічне лікування ПЕ має невелику перспективу успіху без лікування провокуючих факторів. Залишається незрозумілим, чи успішне лікування лише самого епізоду ПЕ покращує прогноз. Однак декілька факторів, що провокують ПЕ, наприклад інфекція та кровотеча, асоціюються з підвищеною смертністю, а їхній ефективний менеджмент може покращити прогноз у пацієнтів із явною ПЕ. Зрештою, було показано, що швидке видалення крові з шлунково-кишкового тракту<sup>90</sup> і швидке усунення закріпів<sup>91,92</sup> покращують одужання після епізоду маніфестної печінкової енцефалопатії.

У пацієнтів, у яких заплановано нетермінову TIPS, слід ретельно оцінити наявність і/або наявність в анамнезі явної та прихованої ПЕ. Один епізод ПЕ не є абсолютним протипоказанням, особливо якщо він виникає внаслідок кровотечі (LoE 5, сильна рекомендація, консенсус 89%).

Пацієнтів із прихованою ПЕ слід лікувати дисахаридами, які не всмоктуються (LoE 3, сильна рекомендація, консенсус 92%). Прихована ПЕ є значним фактором ризику для розвитку маніфестної ПЕ та добре реагує на терапію, скеровану на ПЕ.<sup>69</sup> Тому очікується, але ще не доведено в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), що терапія призводитиме до зниження частоти епізодів маніфестної ПЕ, що свідчить на користь скринінгу. Вважається, що патофізіологія будь-якого ступеня ПЕ є однаковою. Різницю між незначними когнітивними порушеннями, що клінічно виявляються (ступінь I) та порушеннями, які вимагають проведення тестів для їх виявлення (мінімальні) часто складно встановити. Це може свідчити на користь того, щоб розглядати

обидва стани як одне ціле (прихована печінкова енцефалопатія), у тому числі з метою початку лікування. Існують докази позитивного впливу анти-ПЕ стратегій на нейропсихологічні та нейрофізіологічні характеристики пацієнтів, підтверджені в декількох дослідженнях<sup>69-77</sup> та деяких мета-аналізах.<sup>78-81</sup> Однак немає надійних даних, які б свідчили про те, що лікування прихованої ПЕ також призводить до зниження ризику розвитку маніфестної ПЕ. З іншого боку, за підозри на наявність у пацієнта прихованої ПЕ, навіть якщо діагноз не верифіковано, можливо розпочати лікування дисахаридами, що не всмоктуються (та/або рифаксиміном), і, якщо це вигідно, водночас використовувати у якості верифікації діагнозу (*ex juvantibus*).

У пацієнтів із прихованою ПЕ необхідно розглянути можливість анти-ПЕ лікування з метою диференційної діагностики та запобігання розвитку явної ПЕ (LoE 5, сильна рекомендація, консенсус 89%).

### **1.8. Первинна профілактика декомпенсації**

Компенсований цироз печінки визначається як відсутність теперішніх чи минулих ускладнень цирозу. Перехід від компенсованого до декомпенсованого цирозу призводить до підвищення рівня смертності. (A.1) (Нове). Попередження декомпенсації особливо важливе у компенсованих пацієнтів з CSPH та/чи варикозним розширенням вен стравоходу чи шлунка у зв'язку зі збільшеним ризиком розвитку декомпенсації. (B.1) (Нове).

Події, які визначають декомпенсацію в компенсованого пацієнта – явний асцит (або плевральний випіт зі збільшеним сироватково-асцитичним альбуміновим градієнтом (СААГ) [ $>1,1$  г/дл]), явна ПЕ (клас  $\geq$ II за шкалою West-Haven) та варикозна кровотеча. (B.1) (Нове). Інші відповідні події, пов'язані із захворюванням печінки, при компенсованому цирозі – це розвиток супутнього ураження печінки (див. твердження 5.12)/гостра хронічна печінкова недостатність (ACLF) та ГЦК. (B1) (Нове).

Супутнє ураження печінки, таке як (гострий) алкогольний гепатит, гострий вірусний гепатит (HEV, HAV), загострення вірусного гепатиту В (HBV) або медикаментозно індуковане ураження печінки може спровокувати декомпенсацію. (A.I.) (Новий). Непечінкові супутні захворювання часто зустрічаються у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, можуть негативно впливати на прогноз і потребують особливої уваги. (A.1) (Змінено). Недостатньо даних, щоб зробити остаточні висновки щодо впливу саркопенії та слабкості на природний перебіг компенсованого цирозу печінки. (D.1) (Нове).

Бактеріальні інфекції часто зустрічаються у компенсованих пацієнтів з CSPH, можуть призвести до декомпенсації (асцит, варикозна кровотеча, ПЕ) і, як наслідок, негативно вплинути на перебіг захворювання (B.1) (Нове). Недостатньо даних щодо того, чи часто зустрічаються інфекції при компенсованому цирозі печінки без CSPH і чи можуть вони впливати на прогноз *per se*. (D.1) (Нове).

Інші фактори, такі як ГЦК та великі хірургічні втручання, можуть спровокувати декомпенсацію цирозу печінки у пацієнтів з CSPH. (B.1) (Нове).

Недостатньо даних щодо того, чи можна вважати декомпенсацією мінімальну кількість асцити, виявлену лише при візуалізаційних процедурах, мінімальну печінкову енцефалопатію та приховану кровотечу при портальній гіпертензивній гастроентеропатії. (D.1) (Нове).

Обмежені дані свідчать про те, що лише жовтяниця (для не холестатичної етіології) може бути першим проявом цирозу печінки у меншості пацієнтів; однак визначення, чи слід вважати її справжньою першою декомпенсацією, чи вона є відображенням накладеного пошкодження печінки/ ACLF при компенсованому цирозі печінки, потребує подальших досліджень. (D.1) (Нове).

Лікування НСББ (пропранолол, надолол або карведилол\*) слід розглядати для профілактики декомпенсації у пацієнтів з CSPH. (B.1) (Нове). Наразі немає показань для застосування НСББ у пацієнтів без CSPH. (A.1) (Без змін). Рішення про лікування НСББ слід приймати за наявності клінічних показань незалежно від можливості вимірювання HVPG. (B.2) (Без змін). \**На відміну від традиційних НСББ (тобто пропранололу та надололу), карведилол має внутрішню анти-альфа-адренергічну судинорозширювальну дію, що сприяє його більшому ефекту у зниженні портального тиску.* Карведилол – переважний НСББ при компенсованому цирозі печінки, оскільки він ефективніше знижує HVPG (A.1), має тенденцію до більшої користі в запобіганні декомпенсації та кращої переносимості, ніж традиційні НСББ, і продемонстрував покращення виживання (B.1) порівняно з відсутністю активної терапії у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки з CSPH. (Змінено).

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою надолол в Україні не зареєстровано.

Пацієнтам з компенсованим цирозом печінки, які приймають НСББ для профілактики декомпенсації, не потрібна скринінгова ендоскопія для виявлення варикозних вен, оскільки ендоскопія не змінює тактику лікування. (B.2) (Нове).

Немає доказів того, що ендоскопічні методи лікування, такі як ендоскопічне бандажне лігування або склеювання, можуть запобігти асцити або печінковій енцефалопатії. (D.1) (Нове).

У компенсованих пацієнтів з варикозним розширенням вен високого ризику, які мають протипоказання або непереносимість НСББ, для запобігання першій варикозній кровотечі рекомендується ендоскопічне бандажне лігування. (A.1) (Змінено).

Хоча в одному дослідженні було припущено, що ін'єкція ціаноакрилату є більш ефективною, ніж пропранолол, для запобігання першій кровотечі у пацієнтів з великими варикозно розширеними венами стравоходу та шлунка 2 типу або ізольованими варикозними вузлами шлунка 1 типу, відмінностей у виживаності не було виявлено. Однак НСББ показані цим пацієнтам для запобігання декомпенсації. (B.1). Необхідні подальші дослідження у цих

пацієнтів з використанням нових терапевтичних підходів на додаток до НСББ. (D.1) (Змінено).

Наразі немає показань для ретроградної (антеградної) трансвенозної облітерації балоном (BRTO або BATO) або TIPS для первинної профілактики варикозної кровотечі шлунка у компенсованих пацієнтів. (D.I) (Нове).

***EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, 2018***

**Лікування декомпенсованого цирозу**

В ідеалі, стратегія ведення пацієнтів з декомпенсованим цирозом має спиратися скоріше на запобігання прогресуванню цирозу (тобто подальшій декомпенсації), ніж на лікування ускладнень по мірі їх виникнення. Остаточне лікування декомпенсованого цирозу мало б бути спрямоване в першу чергу на патологічні зміни в печінці з метою відновлення цілісності архітектури печінки шляхом пригнічення запалення, сприяння регресії фіброзу, регуляції портального та артеріального кровообігу та нормалізації кількості та функції клітин. На жаль, станом на сьогодні такого лікування не існує. Декілька протифіброзних або протизапальних препаратів в експериментальних моделях хронічних захворювань печінки показані перспективними, але жодне лікування ще не переведено в клінічну практику<sup>13</sup>. Між тим, загальне лікування декомпенсованого цирозу може розглядатися з використанням двох підходів. Перший підхід полягає в придушенні етіологічного(их) фактора(ів), який(і) спричиняє(ють) запалення печінки та розвиток цирозу, тоді як другий підхід базується на цільовому впливі на ключові фактори патогенезу декомпенсації та прогресування цирозу.

**Вплив придушення етіологічного фактора на кінцевий результат декомпенсованого цирозу**

Усунення етіологічного(их) фактора(ів), що спричиняє(ють) ураження печінки, є важливим наріжним каменем у лікуванні цирозу. Даний підхід є явно ефективним в запобіганні декомпенсації і покращенні кінцевого результату у пацієнтів з декомпенсованим цирозом. Однак, результати у пацієнтів з декомпенсованим цирозом є менш ефективними та вірогідно залежать, серед інших факторів, від фактичного стану захворювання печінки на час усунення етіологічного фактора ураження печінки. Наприклад, хоча у деяких пацієнтів з декомпенсованим алкогольним цирозом припинення споживання алкоголю пов'язане з прогресивною «повторною компенсацією» цирозу та відмінним довгостроковим кінцевим результатом, у інших пацієнтів алкогольний цироз прогресує незважаючи на припинення вживання алкоголю<sup>14,15</sup>. Аналогічно, у пацієнтів з цирозом, спричиненим інфекцією HBV, лікування противірусними засобами пов'язане з покращеним кінцевим результатом у деяких, але не у всіх пацієнтів<sup>16</sup>. Більш того, лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом, спричинений інфекцією вірусного гепатиту С, за допомогою препаратів прямої противірусної дії пов'язане з позитивною дією на функцію печінки та портальну



гіпертензію, і, ймовірно, але, на жаль, ці ефекти не є узагальненими для всіх пацієнтів, які проходили лікування<sup>17,18</sup>. Позитивні ефекти усунення відповідальних факторів в інших етіологіях декомпенсованого цирозу є менш явними, можливо за винятком аутоімунного гепатиту.

### **Ефекти цілеспрямованої дії на ключові патогенетичні події в запобіганні прогресування цирозу**

Оцінювалися декілька стратегій запобігання прогресуванню хвороби у пацієнтів з декомпенсованим цирозом, включно з: 1) націлюванням на розлади кишкової флори та БТ з метою покращення осі «кишківник-печінка»; 2) покращенням порушеної функції кровообігу; 3) лікуванням запального стану; та 4) націлюванням на портальну гіпертензію.

Введення рифаксиміну показало зниження ризику розвитку тяжких ускладнень цирозу за винятком печінкової енцефалопатії (ПЕ) в ретроспективних дослідженнях і дослідженнях невеликої кількості випадків<sup>19</sup>. Тим не менш, дані проспективних рандомізованих досліджень з подвійним осліпленням відсутні. У пацієнтів з декомпенсованим цирозом лікування норфлоксацином знижує ризик СБП і ГРС<sup>20,21</sup>, але його застосування ускладнюється через можливість виникнення підвищеного ризику інфікування резистентними бактеріями. Потенційна ефективність довготривалого введення альбуміну пацієнтам з декомпенсованим цирозом для поліпшення функції кровообігу та печінки вивчалася в двох нещодавніх рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), опублікованих в формі реферату, з суперечливими результатами<sup>22,23</sup>. Суперечливість результатів може бути пов'язаною з різними дозами альбуміну, що застосовувався, та/або гетерогенністю популяції дослідження. Необхідні подальші дослідження ефективності довгострокового введення альбуміну при декомпенсованому цирозі. Цікаво, що лікування статинами завдяки їх плеотропним ефектам показало зниження портальної гіпертензії і покращення виживаності у пацієнтів з прогресуючим цирозом<sup>24,25</sup>. Ці значні ефекти потребують перевірки в майбутніх дослідженнях. Ще однією потенційною терапевтичною стратегією запобігання декомпенсації може бути антикоагулянтна терапія. Справді, в невеликому РКД 12-місячний курс еноксапарину був безпечним та ефективним для запобігання тромбозу ворітної вени (ТВВ) у пацієнтів з цирозом, з 7-10 балами за шкалою Чайлда-П'ю. На додаток, здається, що еноксапарин сповільнює виникнення печінкової декомпенсації і поліпшує виживаність, що дає підстави припускати, що як ТВВ, так і декомпенсація може мати відношення до погіршення портальної гіпертензії, а також наступного прогресуючого пошкодження слизового бар'єру кишківника<sup>26</sup>. З тієї ж перспективи слід розглядати й дві інші стратегії. В 2010 р. було продемонстровано, що лікування пентоксифіліном суттєво знижує ризик ускладнень, пов'язаних з печінкою, порівняно з плацебо в РКД за участю пацієнтів з прогресуючим цирозом. Профілактика цих ускладнень, які включають бактеріальні інфекції, ниркову недостатність та печінкову енцефалопатію, ймовірно була пов'язана з тим фактом, що пентоксифілін запобігає кишковій БТ і наступному розвитку системного запалення<sup>27</sup>. Зрештою,

деякі дослідження показали, що лікування пропранололом є не лише ефективним для зниження портальної гіпертензії і наступного ризику варикозної кровотечі, але й для зменшення ризику інших ускладнень цирозу, пов'язаних з портальною гіпертензією, таких як асцит, ГРС, СБП і ПЕ<sup>28</sup>. Ці ефекти спостерігаються головним чином у пацієнтів, котрі відповідають на лікування пропранололом явним зниженням портального тиску, підкреслюючи сильний взаємозв'язок між тиском і ускладненнями цирозу. Тим не менш, в цих дослідженнях більшість пацієнтів мала компенсований цироз. Тому, слід провести дослідження за участю групи пацієнтів, які страждають на декомпенсований цироз, з метою оцінки цих позитивних ефектів в прогресуванні цирозу.

### **Рекомендації**

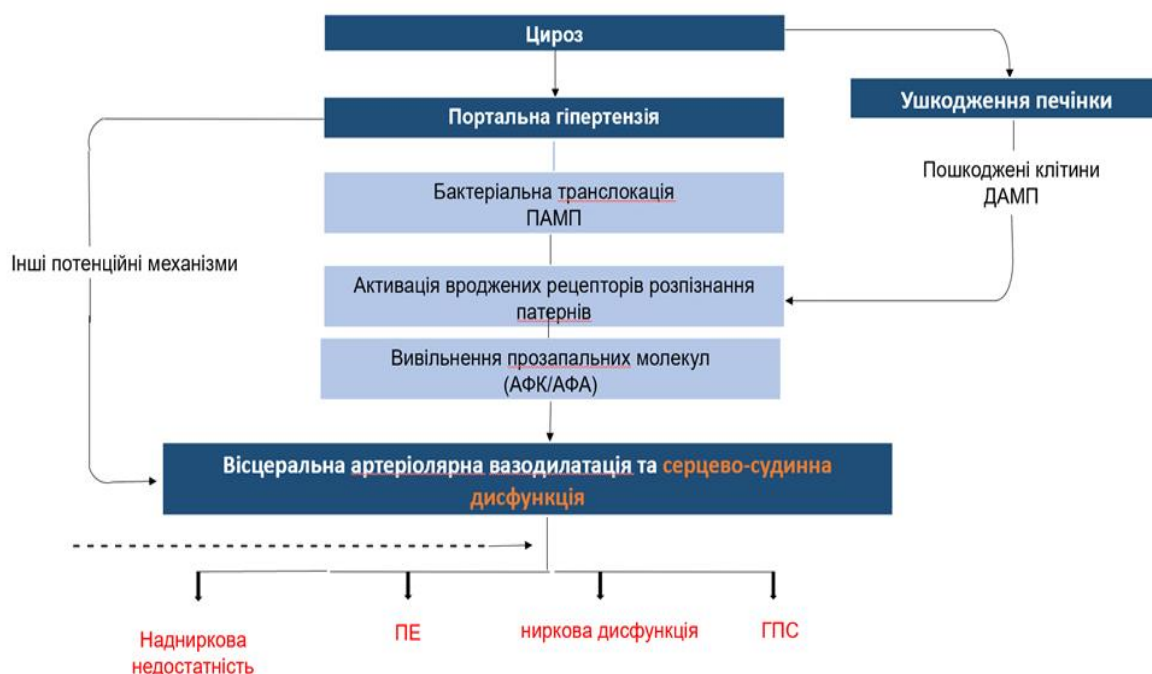
- У пацієнтів з декомпенсованим цирозом слід усунути етіологічний фактор, зокрема споживання алкоголю та інфекцію вірусного гепатиту В або С, оскільки ця стратегія пов'язана зі зниженим ризиком декомпенсації і підвищеною виживаністю (II-2,1).

- Стратегії, які базуються на цільовому впливі на відхилення осі «кишківник-печінка» за допомогою введення антибіотиків (напр., рифаксимін), покращення порушеної функції системного кровообігу (напр., довгострокове введення альбуміну), зменшення запального стану (напр., статини) та зниження портальної гіпертензії (напр., бета-блокатори), показали потенційний позитивний ефект на сповільнення прогресування цирозу у пацієнтів з декомпенсованим цирозом. Однак, необхідні подальші клінічні дослідження цих стратегій задля підтвердження їх безпеки та потенційної користі в якості терапевтичних підходів з метою запобігання прогресуванню цирозу у декомпенсованих пацієнтів.

### **Лікування специфічних ускладнень декомпенсованого цирозу**

#### **Асцит**

Асцит є найпоширенішою причиною декомпенсації при цирозі, оскільки дане ускладнення розвивається у 5%-10% пацієнтів з компенсованим цирозом на рік<sup>29</sup>. Основою утворення асциту є затримка натрію в нирках через активацію систем затримки натрію, таких як ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) та симпатична нервова система. Результируючий позитивний водний баланс зрештою призводить до збільшення об'єму позаклітинної рідини. Знижена ефективна волемія на фоні вісцеральної артеріальної вазодилатації є основним детермінантом цих відхилень<sup>8</sup>, але порушення ниркової функції, спровоковане системним запаленням, також відіграє роль, особливо на найбільш прогресуючих стадіях цирозу<sup>5</sup>.



**Рис. 1. Нова теорія розвитку ускладнень та функціональної недостатності органів у пацієнтів з цирозом (взято з літературного джерела 5).** ДАМП, дистрес-асоційований молекулярний патерн; ПЕ, печінкова енцефалопатія; ГПС, гепатопульмональний синдром; ПАМП, патоген-асоційований молекулярний патерн; АФА, активні форми азоту; АФК, активні форми кисню.

Портальна гіпертензія також робить свій внесок<sup>30</sup>, діючи в якості компартментального фактора збільшеного об'єму позаклітинної рідини.

Виникнення асциту погіршує робоче та соціальне життя пацієнта, часто призводить до госпіталізації, потребує постійного лікування та є безпосередньою причиною подальших ускладнень, таких як СБП, вентиляційна рестриктивна дисфункція або абдомінальні грижі. Поява асциту є провісником несприятливого прогнозу, оскільки п'ятирічна виживаність падає з приблизно 80% у компенсованих пацієнтів до близько 30% у пацієнтів з декомпенсованим цирозом та асцитом<sup>4</sup>.

### Неускладнений асцит

#### Оцінка пацієнтів з асцитом

Цироз є основною причиною асциту в Західному світі та відповідає за приблизно 80% його випадків. Злоякісні утворення, серцева недостатність, туберкульоз, захворювання підшлункової залози або інші більш рідкі хвороби є причиною випадків, що залишаються. Початкова оцінка пацієнта має включати анамнез, медичний огляд, ультразвукове обстеження черевної порожнини, лабораторну оцінку функції печінки та нирок, електролітів сироватки та сечі, а також аналіз асцитичної рідини.

#### Діагностика асциту

Асцит можна градувати від 1 до 3 ступеня відповідно до кількості рідини в черевній порожнині<sup>31</sup> (Таблиця 2). Асцит, який повторно виникає принаймні

тричі протягом 12-місячного періоду незважаючи на дієту з обмеженим споживанням натрію та адекватне дозування діуретиків, визначається як рецидивуючий<sup>32</sup>.

Діагностичний парацентез показаний всім пацієнтам з новим проявом асцити 2 або 3 ступеня, а також госпіталізованим через будь-яке ускладнення цирозу<sup>31,32</sup>. Завжди має оцінюватися кількість нейтрофілів, концентрація загального білка та альбуміну, а також бактеріологічне дослідження, виконані вручну чи автоматизовано. Кількість нейтрофілів більше 250 клітин/мкл вказує на СБП<sup>33</sup>. Концентрація загального білка <1,5 г/дл, як правило, вважається фактором ризику СБП, хоча мають місце суперечливі дані<sup>33,34</sup>. Бактеріологічне дослідження асцитичної рідини потребує інокуляції біля ліжка пацієнта не менше 10 мл в пляшки з культурою крові задля збільшення її чутливості<sup>35</sup>. Розрахунок СААГ може стати в нагоді, якщо причина асцити не є відразу очевидною, оскільки СААГ  $\geq 1,1$  г/дл вказує на залученість портальної гіпертензії до виникнення асцити з точністю приблизно 97%<sup>36</sup>. Інші тести, такі як амілаза, цитологія, посів на мікобактерії мають керуватися клінічною картиною. Визначення асцитичного холестерину, за яким іде цитологія та визначення раково-ембріонального антигену (РЕА) в пробах, де концентрація холестерину перевищує 45 мг/дл, здається економічно прийнятним методом диференційної діагностики злякисного та доброякісного асцити<sup>37</sup>.

#### Рекомендації

- Діагностичний парацентез рекомендований всім пацієнтам з новим проявом асцити 2 або 3 ступеня, або госпіталізованим через погіршення асцити, або будь-яке ускладнення цирозу (**II-2;1**).
- Кількість нейтрофілів і посів асцитичної рідини (флакони для посіву крові біля ліжка пацієнта з 10 мл рідини кожен) має виконуватися для виключення бактеріального перитоніту. Кількість нейтрофілів більше 250 клітин/мкл потребує діагностики СБП (**II-2;1**).
- Концентрація загального асцитичного білка має виконуватися з метою ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку СБП (**II-2;1**).
- СААГ має розраховуватися тоді, коли причина асцити не є відразу очевидною, та/або коли є підозра на інші захворювання, відмінні від цирозу (**II-2;1**).
- Цитологічне дослідження має виконуватися щоб розрізнити злякисний і доброякісний асцит (**II-2;1**).

#### *Прогноз для пацієнтів з асцитом*

Розвиток асцити у пацієнтів з цирозом пов'язаний з несприятливим прогнозом, оскільки смертність протягом одного та двох років складає приблизно 40 і 50% відповідно<sup>1</sup>. Тому, як правило, розглядається направлення таких пацієнтів на ТП. Гіпонатріємія, низький артеріальний тиск, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та низька ниркова екскреція натрію є незалежними прогностичними факторами смертності при цирозі з асцитом<sup>38</sup>. Оскільки ці параметри не включено до шкали Чайлда-П'ю, і тільки креатинін сироватки крові (SCr), який завищує оцінку ШКФ при цирозі<sup>39</sup>, включений до

моделі оцінки кінцевої стадії захворювання печінки (MELD), найчастіше використовувані прогностичні шкали можуть недооцінити ризик смертності у пацієнтів з асцитом. Модифікації оцінки MELD, такі як оцінка MELD-Na та MELD-Ascites, лише частково подолали це обмеження<sup>40</sup>. Тому, пацієнти з асцитом можуть не отримати відповідний пріоритет в списках на трансплантацію і існує потреба в покращених методах оцінки прогнозу для таких пацієнтів. Нещодавно було запропоновано прогностичну шкалу, яка може ідентифікувати пацієнтів з низьким балом (<18) за шкалою MELD і високим ризиком несприятливого кінцевого результату протягом 12 місяців, але вона все ще має обмежене застосування<sup>41</sup>.

### **Рекомендація**

- Оскільки розвиток асциту 2 або 3 ступеня у пацієнтів з цирозом, пов'язаний зі зниженою виживаністю, в якості потенційного варіанту лікування слід розглянути ТП (II-2;1).

#### *Лікування неускладненого асциту*

Асцит є неускладненим тоді, коли не є інфекційним, таким, що тяжко піддається лікуванню, або пов'язаним з ГРС<sup>31,32</sup>.

*Асцит 1-го ступеня або легкий.* Доступних даних стосовно еволюції асциту 1 ступеня немає, так само невідомо чи змінює лікування захворювання його природну динаміку.

*Асцит 2-го ступеня або помірний.* Пацієнти з асцитом 2 ступеня не потребують госпіталізації за відсутності інших ускладнень. Вони мають позитивний натрієвий баланс, який можна коригувати шляхом зменшення споживання натрію з їжею та збільшення ниркової екскреції натрію за допомогою діуретиків. Хоча вертикальне положення тіла сприяє повторній нирковій абсорбції натрію<sup>42</sup> та пом'якшує відповідь на діуретики<sup>43</sup>, немає доказів того, що подовжена підтримка лежачого положення полегшує лікування асциту.

*Обмежене споживання натрію.* Профілактичне застосування обмеженого споживання солі у пацієнтів, які ніколи не мали асциту, не підкріплюється доказовою базою. Обмежене споживання натрію може призвести до вирішення проблеми асциту приблизно у 10% пацієнтів<sup>44</sup>, особливо у тих, хто хворіє на асцит вперше. Явна перевага від застосування дієт з низьким вмістом солі, пов'язаних з діуретиками, була виявлена в ході клінічних досліджень, які порівнювали різні режими харчування<sup>44,45</sup>. Надмірне обмеження споживання солі сприяє розвитку гіпонатріємії, спровокованої діуретиками, та ниркової недостатності<sup>46</sup>. Більш того, навіть помірне обмеження солі, якщо воно не призначене з відповідною освітньою програмою, часто пов'язується зі зниженим споживанням калорій<sup>47</sup> і може порушити стан харчування. На сьогодні існує точка зору, що споживання солі слід обмежувати лише помірно (80-120 ммоль/день), в основному з метою запобігання надмірному її споживанню.

### **Рекомендації**

- Помірне обмеження споживання натрію (80-120 ммоль/день, що відповідає 4,6-6,9 г солі) рекомендовано пацієнтам з помірним, неускладненим асцитом (I;1). Воно загалом рівнозначне харчуванню без додавання солі з

уникненням попередньо приготованої їжі. Також рекомендується відповідна просвіта пацієнтів в області харчування щодо контролю вмісту солі в їжі (II-2;1).

- Слід уникати дієт з дуже низьким вмістом натрію (<40 ммоль/день), оскільки вони сприяють виникненню ускладнень, спровокованих діуретиками, та можуть поставити під загрозу стан харчування пацієнта (II-2;1).

- Не можна рекомендувати тривалий постільний режим, оскільки немає достатніх доказів його користі для лікування асцити (III;1).

*Діуретики.* Ані діуретики, ані ПВО не сприяють виживанню, оскільки діють нижче за потік від патофізіологічного каскаду, будучи засобами симптоматичної терапії. Негативний баланс рідини, спровокований діуретиками, не має призводити до втрати маси тіла більше ніж 0,5 кг/добу у пацієнтів без периферичних набряків і 1 кг/добу за наявності периферичних набряків, задля уникнення скорочення об'єму плазми, що зрештою призводить до ниркової недостатності та гіпонатріємії<sup>48</sup>. Оскільки вторинний гіперальдостеронізм відіграє ключову роль у затримці натрію в нирках у пацієнтів з цирозом<sup>49,50</sup>, основою медикаментозного лікування асцити є антимінералокортикоїдні препарати (спіронолактон, канренон або К-канреноат)<sup>50</sup>. Звичайна максимально рекомендована доза складає 400 мг/день<sup>31,32</sup>. Механізм дії антимінералокортикоїдів пояснює їх повільний ефект. Фактично, шлях активації альдостерону, який включає взаємодію з цитозольним, а потім ядерним рецептором, має бути вичерпаний до виникнення їх натрійуретичного ефекту. Тому дозування цих препаратів не слід збільшувати раніше ніж через 72 години. Амілорид – діуретик, що діє на збираючу трубку, є менш ефективним, ніж антимінералокортикоїди, і має застосовуватися лише у пацієнтів з серйозними побічними ефектами на антагоністи альдостерону<sup>51</sup>.

*Коментар робочої групи:* на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами канренон та амілорид в Україні не зареєстровано.

Реабсорбція натрію в проксимальних ниркових каналцях сприяє його затримці в нирках через різні механізми, такі як збільшення продукування ангіотензину II, симпатична адренергічна гіперактивність і знижена ниркова перфузія<sup>49</sup>. Оскільки реабсорбція натрію в проксимальних ниркових каналцях може стати відносно поширеною у пацієнтів з тривалим асцитом<sup>52,53</sup>, в таких випадках показані петльові діуретики. Однак, їх слід поєднувати з антимінералокортикоїдами, а не замінювати ними. Дійсно, незважаючи на їх потужну дію, натрійуретичний ефект петльових діуретиків може бути повністю ослабленим гіперальдостеронізмом без протидії<sup>54</sup>. Протягом довгого часу обговорювалося питання про те, чи слід починати лікування діуретиками за участю лише антимінералокортикоїдів, чи слід також включати петльовий діуретик. Це питання вивчалось в двох дослідженнях, які надали суперечливі результати через відмінності в популяціях пацієнтів<sup>55,56</sup>. В обох дослідженнях ефекти від курсу лікування діуретиками, який спочатку складався лише зі

спіронолактону або К-канреноату з поступовим збільшенням дозування (від 100/200 до 400 мг/день), з додаванням фуросеміду у пацієнтів з відсутньою відповіддю, порівнювалися з ефектами лікування, де застосовувалося поєднання антиминералокортикоїдів і фуросеміду (від 40 до 160 мг/добу) з початку лікування.

**Таблиця 2. Градація ступенів тяжкості асциту**

<b>1 ступінь.</b>	Легкий асцит: виявляється тільки за допомогою УЗД
<b>2 ступінь.</b>	Помірний асцит: проявляється у вигляді симетричного здуття живота
<b>3 ступінь.</b>	Крупний або масивний асцит: викликає помітне здуття живота

В одному дослідженні<sup>56</sup> частота відповіді, швидкість мобілізації асциту та частота виникнення ускладнень, спровокованих діуретиками, були подібними в обох схемах лікування. Однак, через те, що послідовне лікування потребувало меншого коригування дози, воно виявилось більш придатним для лікування асциту в амбулаторних умовах. В іншому дослідженні<sup>55</sup> комбінована схема лікування асциту досягла його вирішення за більш короткий проміжок часу і з меншою частотою виникнення побічних ефектів, головним чином гіперкаліємії. Такі розбіжні результати, ймовірно, виникли через відмінності в популяціях пацієнтів. В одному дослідженні<sup>56</sup> переважали пацієнти з першим проявом асциту та добре збереженою функцією нирок, тоді як в іншому<sup>55</sup> більшість пацієнтів мали рецидивуючий асцит і у багатьох спостерігалось значне зниження ШКФ. Таким чином, пацієнтів із першим проявом асциту можна з упевненістю лікувати лише антиминералокортикоїдами, оскільки у них, ймовірно, розвинеться задовільна відповідь на лікування із невеликою кількістю побічних ефектів. Пацієнти з тривалим рецидивуючим асцитом мають отримувати комбіновану терапію, яка, ймовірно, скорочує час досягнення натрійурезу та знижує частоту виникнення гіперкаліємії<sup>1</sup>. У рандомізованому перехресному дослідженні з подвійним засліпленням торасемід викликав більший кумулятивний 24-годинний діурез, ніж фуросемід, через що можна припустити більшу ефективність торасеміду у пацієнтів, які демонструють слабку відповідь на фуросемід<sup>57</sup>.

Після мобілізації асциту застосування діуретиків слід звести до найнижчих доз, здатних підтримувати пацієнтів з мінімальним або відсутнім асцитом, щоб мінімізувати побічні ефекти. За можливості, слід призначити етіологічне лікування основного цирозу, оскільки це полегшує контроль асциту в багатьох випадках.

*Ускладнення діуретичної терапії.* Гемодинамічний статус пацієнтів з цирозом й асцитом<sup>8</sup> робить їх вразливими до швидкого зменшення об'єму позаклітинної рідини, яке здебільшого відбувається при застосуванні петльових діуретиків. Тому в цій ситуації<sup>48</sup> часто зустрічається як ниркова недостатність, так і ПЕ, виникненню якої також сприяє підвищене утворення аміаку в нирках.

Петльові діуретики також можуть викликати дефіцит калію та магнію. Гіпонатріємія є ще одним поширеним побічним ефектом від застосування діуретиків при цирозі. Здебільшого, але не виключно, вона виникає через петльові діуретики, оскільки вони пригнічують транспортер Na-K-Cl, а отже, утворення води без розчинених компонентів. Скорочення об'єму плазми також може посилити вивільнення аргініну-вазопресину. Тому, причиною виникнення гіпонатріємії також може бути застосування антимінералокортикоїдів, хоча й нечасто. Більшість експертів погоджуються принаймні тимчасово відмінити діуретики, коли концентрація натрію в сироватці знижується до менш ніж 120-125 ммоль/л. Гіперкаліємія, особливо у пацієнтів зі зниженою нирковою перфузією і болісною гінекомастією, є найпоширенішими побічними ефектами від застосування антимінералокортикоїдів.

М'язові судоми можуть погіршити якість життя пацієнтів, які отримують діуретики. Інфузія альбуміну може полегшити судоми<sup>58</sup>, як і баклофен (10 мг/день, з щотижневим збільшенням дози на 10 мг/день до 30 мг/день), який безпечно використовувався в нещодавньому РКД<sup>59</sup>. В одному РКД досліджувалося застосування хінідину в дозі 400 мг/день протягом чотирьох тижнів у пацієнтів з цирозом з болісними м'язовими судомами. Хоча хінідин був більш ефективним, ніж плацебо, його застосування викликало діарею приблизно в третині випадків, що потребувало припинення лікування<sup>60</sup>. Через частоту побічних ефектів, викликаних діуретиками, особливо протягом першого місяця лікування<sup>55</sup>, доцільним є періодичне вимірювання SCr, натрію та калію. Оцінку виведення натрію з сечею можна обмежити пацієнтами з відсутністю відповіді, щоб виявити надмірне споживання солі.

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою хінідин в Україні не зареєстровано.*

### **Рекомендації**

- Пацієнти з першим проявом асцити 2 ступеня (помірного) повинні отримувати тільки антимінералокортикоїдний препарат, починаючи зі 100 мг/добу з поступовим збільшенням кожні 72 години (з кроком 100 мг) до максимальної дози 400 мг/день, за відсутності відповіді на менші дози (**I;1**).
- Пацієнтам, які не відповідають на лікування антимінералокортикоїдами, що визначається зниженням маси тіла менше ніж на 2 кг/тиждень, або пацієнтам, у яких розвивається гіперкаліємія, дозування фуросеміду слід поступово збільшувати від 40 мг/день до максимального 160 мг/день (з кроком 40 мг) (**I;1**).
- Пацієнтів із тривалим або рецидивуючим асцитом слід лікувати комбінацією антимінералокортикоїду та фуросеміду, з послідовним збільшенням дози відповідно до відповіді, яка пояснюється вище (**I;1**).
- Пацієнтам зі слабкою відповіддю на фуросемід можна призначати торасемід (**I;2**).



- Протягом діуретичної терапії рекомендована максимальна втрата ваги складає 0,5 кг/добу у пацієнтів без набряків і 1 кг/добу у пацієнтів з набряками (II-2;1).
- Після того, як асцит повністю зникне, дозу діуретиків слід зменшити до найменшої ефективної дози (III;1).
- Протягом перших тижнів лікування пацієнти повинні проходити частий клінічний і біохімічний моніторинг, особливо при першому зверненні (I;1).
- Якщо у пацієнтів присутні такі порушення, як ШКК, ниркова недостатність, ПЕ, гіпонатріємія або зміни концентрації калію в сироватці, їх слід відкоригувати до початку діуретичної терапії (III;1). У цих пацієнтів слід з обережністю починати діуретичну терапію, а також часто проводити клінічні та біохімічні дослідження (III;1). Діуретичну терапію зазвичай не рекомендують пацієнтам із стійкою вираженою печінковою енцефалопатією (III;1).
- Застосування діуретиків слід припинити, якщо розвивається тяжка гіпонатріємія (концентрація натрію в сироватці крові <125 ммоль/л), ГПН, погіршення ПЕ або м'язові судоми, що обмежують працездатність (III;1).
- Фуросемід слід припинити, якщо виникає тяжка гіпокаліємія (<3 ммоль/л). Антимінералокортикоїди слід припинити, якщо виникає тяжка гіперкаліємія (>6 ммоль/л) (III;1).
- Пацієнтам з м'язовими судомами рекомендовані інфузії альбуміну або введення баклофену (10 мг/добу, з тижневим збільшенням на 10 мг/добу до 30 мг/добу) (I;1).

*Асцит 3-го ступеня або крупний.* Переважним методом лікування пацієнтів з асцитом 3 ступеня є ПВО. Парацентез слід проводити в умовах суворой стерильності з використанням одноразових стерильних матеріалів. З процедурою пов'язаний дуже низький ризик місцевих ускладнень, зокрема кровотечі<sup>61,62</sup>, навіть у пацієнтів з міжнародним нормалізованим відношенням (INR) >1,5 і кількістю тромбоцитів <50 000/мкл, незначна кровотеча з місця пункції виникла при проведенні 2 процедур парацентезу зі 142<sup>61</sup>.

Так, наприклад, немає жодних даних, що підтверджують профілактичне використання свіжозамороженої плазми пулованого тромбоконцентрату, коли активність протромбінового комплексу є нижчою за 40%, а кількість тромбоцитів складає <40 000/мкл, притому, що її застосовують в багатьох центрах. ПВО слід уникати за наявності синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Відмічаються інші протипоказання до ПВО (Таблиця 3).

Видалення великих об'ємів асцитичної рідини потенційно пов'язане з подальшим зменшенням ефективного об'єму крові - станом, відомим як дисфункція кровообігу після парацентезу (PPCD)<sup>63</sup>. Клінічними проявами PPCD є ниркова недостатність, дилуційна гіпонатріємія, ПЕ та зниження виживаності<sup>63</sup>. Для запобігання цьому ускладненню, після завершення ПВО слід виконати збільшення об'єму плазми. Плазмозаміщуючі розчини, такі як декстран-70 (8 г/л видаленого асциту)<sup>64</sup> або полігелін (150 мл/л)<sup>64</sup>, фізіологічний

розчин (170 мл/л)<sup>65</sup>, демонструють ефективність, подібну до ефективності 20% альбуміну (8 г/л)<sup>64</sup>, коли видаляється менше 5 л асцити. Однак, полігелін більше не використовується в багатьох країнах через потенційний ризик передачі пріонів, а декстран несе ризик тяжкої алергічної реакції та ниркової недостатності. Мета-аналіз рандомізованих досліджень показав, що альбумін перевершує будь-який інший плазмозамінювач або вазоконстриктор при запобіганні не лише PPCD, але й його клінічним наслідкам, таким як гіпонатріємія та смертність<sup>66</sup>. Крім того, інфузія альбуміну після ПВО здається більш ефективною економічно, ніж дешевший плазмоекспандер, такий як полігелін, через меншу кількість ускладнень з боку печінки та витрат на госпіталізацію протягом 30-денного періоду<sup>67</sup>. ПВО у поєднанні з інфузією альбуміну у пацієнтів з асцитом 3 ступеня є більш ефективним і безпечним, ніж діуретики<sup>68,69</sup>. Однак, ПВО не змінює основні патофізіологічні порушення, що призводять до утворення асцити. Таким чином, пацієнти, які отримували лікування ПВО, потребують діуретичної терапії для запобігання повторному накопиченню асцити<sup>70</sup>.

*Коментар робочої групи: полігелін – це комбінований колоїдний розчин, що містить желатин та електроліти, на момент розробки даної клінічної настанови в Україні не зареєстровано.*

### Рекомендації

- ПВО є терапією першої лінії у пацієнтів з крупним асцитом (асцит 3 ступеня), який слід повністю усунути за один сеанс (**I;1**).
- Задля профілактики PPCD після ПВО слід збільшити об'єм плазми (**I;1**).
- Пацієнтам, що проходять ПВО асцитичної рідини, об'єм якої перевищує 5 л, слід виконати збільшення об'єму плазми за допомогою інфузії альбуміну (8 г/л видаленого асцити), оскільки це ефективніше за інші плазмоекспандери, які не рекомендуються в даних умовах (**I;1**).
- У пацієнтів, що проходять ПВО асцитичної рідини, об'єм якої складає менше 5 л, ризик розвитку PPCD низький. Однак загальновизнано, що цих пацієнтів все одно слід лікувати альбуміном через занепокоєння щодо використання альтернативних плазмоекспандерів (**III;1**).
- Після ПВО пацієнти мають отримувати мінімальну дозу діуретиків, необхідну для запобігання повторному накопиченню асцитичної рідини (**I;1**).
- За необхідності, ПВО також слід проводити пацієнтам з ГПН або СБП (**III;1**).

### Таблиця 3. Протипоказання до парацентезу

● Неконтактний пацієнт
● Інфекція шкіри живота в місцях передбачуваної пункції

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Вагітність</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Тяжка коагулопатія (прискорений фібриноліз або дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Тяжке здуття кишківника</li> </ul>

### *Лікарські засоби, протипоказані пацієнтам з асцитом*

Оскільки нестероїдні протизапальні препарати пригнічують синтез ниркових простагландинів, їх не слід застосовувати пацієнтам з цирозом й асцитом, коли підвищений синтез судинорозширювальних простагландинів, протидіє судинозвужувальній дії ангіотензину II в нирках. Дійсно, їх застосування може призвести до гострої ниркової недостатності, гіпонатріємії та резистентності до діуретиків<sup>71</sup>. Схоже на те, що селективні інгібітори циклооксигенази-2 не порушують функцію нирок і відповідь на діуретики у пацієнтів з асцитом<sup>72</sup>. Однак невідомо, чи можна безпечно застосовувати ці препарати в клінічній практиці, коли потрібне знеболювання. Пацієнти з асцитом також є особливо чутливими до судинозвужувальної дії ендогенного аденозину, а дипіридабол може спричинити помітне зниження ниркової перфузії<sup>73</sup>.

Підтримка адекватного артеріального тиску при цирозі з асцитом забезпечується активацією ендогенних судинозвужувальних систем. Таким чином, слід уникати інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту<sup>74</sup>, антагоністів рецепторів ангіотензину II та  $\alpha 1$ -адреноблокаторів<sup>75</sup>, оскільки вони можуть спричинити артеріальну гіпотензію та порушення функції нирок. При лікуванні бактеріальних інфекцій, за винятком окремих випадків (обговорюються пізніше), слід уникати аміноглікозидів, оскільки з їх застосуванням пов'язана висока частота виникнення нефротоксичності<sup>76</sup>. Хоча цироз з асцитом і збереженою функцією нирок, як здається, не є фактором ризику ниркової недостатності, спричиненої контрастними засобами<sup>77</sup>, її не можна виключати у пацієнтів із порушенням функції нирок. У цих випадках можна застосовувати профілактичні заходи, такі як збільшення об'єму плазми за допомогою фізіологічного розчину<sup>78</sup>.

### **Рекомендації**

- Нестероїдні протизапальні препарати не слід застосовувати пацієнтам з асцитом через високий ризик розвитку подальшої затримки натрію, гіпонатріємії та ГПН (**II-2;1**).

- Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи ангіотензину II або блокатори  $\alpha 1$ -адренорецепторів, як правило, не слід застосовувати пацієнтам з асцитом через підвищений ризик порушення функції нирок (**II-2;1**).

- Існує песимізм стосовно застосування аміноглікозидів, оскільки вони пов'язані з підвищеним ризиком ГПН. Їх використання повинно бути збережено для пацієнтів з тяжкими бактеріальними інфекціями, які не піддаються лікуванню іншими антибіотиками (**II-2;1**).

- У пацієнтів з асцитом і збереженою функцією нирок застосування контрастних засобів, схоже, не пов'язане з підвищеним ризиком порушення функції нирок (II-2). Недостатньо даних щодо пацієнтів з нирковою недостатністю. Тим не менш, рекомендується обережне використання контрастних засобів і застосування заходів профілактики ниркової недостатності (III;1).

### **Рефрактерний асцит**

#### *Оцінка пацієнтів з рефрактерним асцитом*

Відповідно до критеріїв Міжнародного клубу асциту, рефрактерний асцит визначається як «асцит, який не можна мобілізувати, або ранньому рецидиву якого (тобто після ПВО) неможливо задовільно запобігти за допомогою медикаментозної терапії»<sup>31,32</sup>. Критерії діагностики рефрактерного асциту наводяться в **таблиці 4**. Рефрактерність асциту пов'язана з несприятливим прогнозом з медіаною виживаності близько шести місяців<sup>79</sup>. Тому, якщо для пацієнта з рефрактерним асцитом ще не розглядалася можливість проведення ТП, його/її слід негайно направити до центру трансплантації печінки. Потенційне недооцінювання ризику смертності за допомогою загальноживаних прогностичних шкал, як обговорювалося раніше, також стосується пацієнтів з рефрактерним асцитом<sup>80</sup>.

#### **Рекомендації**

- Діагностика рефрактерного асциту базується на оцінці відповіді асциту на діуретичну терапію та обмеження споживання солі. Таку оцінку слід проводити у стабільних пацієнтів без супутніх ускладнень, таких як кровотеча або інфекція, після констатації дотримання пацієнтом режиму та схеми лікування (III;1).

- Слід оцінити можливість проведення ТП у пацієнтів з рефрактерним асцитом (III;1).

#### *Лікування рефрактерного асциту*

Парацентез з видаленням великого об'єму рідини. Існує загальна згода, що ПВО є ефективним і безпечним методом лікування рефрактерного асциту<sup>31,35</sup>, який слід поєднувати з введенням альбуміну для запобігання PPCD.

Діуретики у пацієнтів з рефрактерним асцитом. Застосування діуретиків слід припинити відразу після підтвердження рефрактерності асциту. Лише коли виведення натрію нирками при прийомі діуретиків перевищує 30 ммоль/день, можна розглянути підтримку діуретичної терапії за умови її переносимості<sup>31</sup>.

Неселективні бета-блокатори у пацієнтів з рефрактерним асцитом. Суперечливе питання щодо застосування неселективних бета-блокаторів (НСББ) у пацієнтів з асцитом і, зокрема, рефрактерним асцитом, буде розглянуто в розділі, присвяченому ШКК.

Транс'яремні внутрішньопечінкові портосистемні шунти. Транс'яремні внутрішньопечінкові портосистемні шунти (ТВПШ/TIPS) декомпресують портальну систему шляхом шунтування внутрішньопечінкової гілки портальної вени в печінкову вену. Їх введення підкреслює вазодилатацію артеріальної периферії в короткочасній перспективі. Однак, протягом 4-6 тижнів результатом

шунтування є покращення ефективної волемії та функції нирок, що зрештою призводить до збільшення виведення натрію нирками<sup>81-85</sup>. Натрійурез, спричинений ТВПШ, може бути затриманий через похилий вік і зниження ШКФ до ТВПШ<sup>84</sup>, а вроджена хвороба нирок може завадити йому<sup>86</sup>. ТВПШ також може позитивно впливати на баланс азоту, харчування<sup>87</sup> та якість життя<sup>88</sup>. Основним ускладненням після вставлення ТВПШ за допомогою стентів або стент-графтів є розвиток ПЕ, яка може виникнути у до 50% пацієнтів<sup>89,90</sup>. Частоту виникнення цього ускладнення можна суттєво знизити приблизно до 18% за допомогою стент-графтів, покритих політетрафторетиленом (ПТФЕ) розміром 8 мм<sup>91</sup> – результат підтверджено нещодавнім рандомізованим дослідженням, у якому порівнювалися стент-графти розміром 8 і 10 мм<sup>92</sup>. Примітно, що цей сприятливий ефект є кращим, ніж у випадку з більшими стент-графтами, недорозширеними до 8 мм. Дійсно, було показано, що недорозширені 10 мм стент-графти пасивно розширюються майже до повного діаметру протягом 1-6 тижнів<sup>93</sup>. Слід підкреслити, що показанням до встановлення ТВПШ у цих дослідженнях була профілактика або лікування рецидивної кровотечі, що може обмежити відповідність цих результатів у пацієнтів з рефрактерним асцитом. Порушення функції ТВПШ з непокритими стентами через тромбоз і стеноз стенту може розвинути у 80% випадків<sup>89</sup>. Ймовірність виникнення цього ускладнення було значно зменшено завдяки використанню стентів, покритих ПТФЕ<sup>94</sup>.

*Коментар робочої групи: в Україні TIPS виконують обмежено, переважно в НІХТ ім. О.О.Шалімова.*

*Контрольовані дослідження та мета-аналіз.* Клінічні ефекти ТВПШ з непокритими стентами у пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим асцитом оцінювалися в шести проспективних РКД<sup>95-100</sup>, з приведенням їх основних особливостей (**Таблиця 5**). На основі цих РКД було виконано сім мета-аналізів<sup>101-107</sup>. Кінцеві висновки можна підсумувати наступним чином: 1) ТВПШ контролює асцит краще, ніж ПВО, і 2) ТВПШ супроводжується більшою частотою виникнення ПЕ. Однак, були отримані суперечливі результати щодо виживаності. В одному дослідженні було відмічено кращу виживаність при ПВО, головним чином через шкідливу дію ТВПШ у пацієнтів, віднесених до класу С за шкалою Чайлда-П'ю<sup>96</sup>, тоді як у двох дослідженнях не відмічалася жодної різниці<sup>95-100</sup>. Краща виживаність при встановленні ТВПШ відмічалася в інших двох дослідженнях<sup>97,99</sup>, тоді як в ще одному<sup>98</sup>, незважаючи на відсутність встановленої переваги для виживаності, при багатофакторному аналізі ТВПШ незалежно пов'язувався з виживаністю без трансплантації.

**Таблиця 4. Визначення та критерії діагностики рефрактерного асциту при цирозі**

Визначення
------------

Асцит, стійкий до діуретиків	Асцит, який неможливо мобілізувати або ранньому рецидиву якого неможливо запобігти через відсутність відповіді на обмеження натрію та лікування діуретиками
Асцит, який не піддається дії діуретиків	Асцит, який не можна мобілізувати або ранньому рецидиву якого неможливо запобігти через розвиток ускладнень, викликаних діуретиками, що перешкоджає застосуванню ефективної дози діуретика
<b>Критерії діагностики</b>	
Тривалість лікування	Пацієнти повинні перебувати на інтенсивній діуретичній терапії (спіронолактон 400 мг/день і фуросемід 160 мг/день) протягом щонайменше одного тижня та дотримуватися дієти з обмеженим споживанням солі менше 90 ммоль/день
Відсутність відповіді	Середня втрата ваги <0,8 кг протягом чотирьох днів і виведення натрію з сечею менше, ніж його споживання
Ранній рецидив асциту	Повторна поява асциту 2 або 3 ступеня протягом 4 тижнів після початкової мобілізації
Ускладнення, спричинені діуретиками	<p>Печінкова енцефалопатія, спричинена діуретиками, - це розвиток енцефалопатії за відсутності будь-якого іншого провокуючого фактора</p> <p>Порушення функції нирок, спричинене діуретиками, є підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові на &gt;100% до значення &gt;2 мг/дл (177 мкмоль/л) у пацієнтів з асцитом і відповіддю на лікування</p> <p>Гіпонатріємія, спричинена діуретиками, визначається як зниження рівня натрію в сироватці крові на &gt;10 ммоль/л до &lt;125 ммоль/л</p> <p>Гіпо- або гіперкаліємія, спричинена діуретиками, визначається як зміна рівня калію в сироватці крові до &lt;3 ммоль/л або &gt;6 ммоль/л, незважаючи на відповідні заходи</p> <p>М'язові судоми, що призводять до втрати працездатності</p>

**Таблиця 5. Характеристики та результати 6 рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнюють непокритий ТВПШ і ПВО у пацієнтів з цирозом і рефрактерним або рецидивуючим асцитом**

Літ-ра	Рефрактерний / рецидивуючий асцит (%)	Критерії виключення	Включені пацієнти (N)		Асцит покращений (%)		Енцефалопатія (%)		Виживаність (%)	
			ТВПШ	ПВО	ТВПШ	ПВО	ТВПШ	ПВО	ТВПШ	ПВО
Лебретта ін. 1995	100/0	Вік >70 років; тяжкі екстрагепатичні захворювання; легенева гіпертензія; ПЕ, бактеріальна інфекція; тяжкий алкогольний гепатит; обструкція або тромбоз ворітної або печінкової вени; обструкція жовчних шляхів; обструкція печінкової артерії; сироватковий креатинін >1,7 мг/дл.	13	12	38	0*	15	6	29	60
Рьосслета ін. 2000	55/45	ПЕ $\geq 2$ ступеня; білірубін сироватки >5 мг/дл, креатинін сироватки >3 мг/дл; тромбоз ворітної вени, печінковий гідроторакс; прогресуючий рак; невдалий ПВО (асцит зберігається після ПВО або потреба в ПВО > раз на тиждень).	29	31	84	43*	23	13	58	32
Гінес та ін. 2002 <sup>90</sup>	100/0	Вік >18 або >75 років; сироватковий білірубін >10 мг/дл; протромбіновий час	35	35	51	17*	60	34	26	30

		<40% (INR 2,5); кількість тромбоцитів <40 000/мм <sup>3</sup> ; сироватковий креатинін >3 мг/дл, ГЦК, повний тромбоз ворітної вени; серцева або дихальна недостатність; органна ниркова недостатність; бактеріальна інфекція; хронічна ПЕ.								
Санял та ін. 2003 <sup>100</sup>	100/0	Причини асцити, крім цирозу; прогресуюча печінкова недостатність (білірубін у сироватці крові >5 мг/дл, ПЧ/INR >2); невиліковні ракові або негепатичні захворювання, які, ймовірно, обмежують тривалість життя до 1 р.; застійна серцева недостатність; гостра ниркова недостатність; паренхіматозне захворювання нирок; тромбоз ворітної вени; бактеріальні інфекції; ПЕ ≥II ступеня; яскраво виражений алкогольний гепатит, ГЦК; ШКК протягом	52	57	58	16 *	38	21	35	33



		6 тижнів після рандомізації.								
Салерно та ін. 2004 <sup>99</sup>	68/32	Вік >72 років; рецидивуюча ПЕ $\geq 2$ ступеня; сироватковий білірубін >6 мг/дл; сироватковий креатинін >3 мг/дл; бал за шкалою Чайлда-П'ю >11; повний тромбоз ворітної вени; ГЦК; ШКК протягом 15 днів після рандомізації; серйозні серцеві або легеневі дисфункції; бактеріальна інфекція; градієнт СААГ <11 г/л.	33	33	79	42*	61	39	59	29*
Нарахара та ін. 2011 <sup>97</sup>	100/0	Вік >70 років, хронічна ПЕ, ГЦК та інші злякисні новоутворення, повний тромбоз ворітної вени з каверноматозною трансформацією, бактеріальна інфекція, тяжке захворювання серця або легень, органічне захворювання нирок.	30	30	87	30*	20	5	20	5*

ГЦК, гепатоцелюлярна карцинома; ПЕ, печінкова енцефалопатія; INR, міжнародне нормалізоване відношення; ПВО, парацентез з видаленням великого об'єму рідини; ПЧ, протромбіновий час; СААГ, сироватково-асцитичний альбуміновий градієнт; ТВПШ, транс'яремний внутрішньопечінковий портосистемний шунт.

\* Значно нижче ніж ТВПШ.

У чотирьох мета-аналізах, включно з п'ятьма дослідженнями, доступними на той час, не було виявлено жодних переваг для виживаності після встановлення ТВПШ. Проте, тенденція до зниження смертності з ТВПШ<sup>104</sup> спостерігалася

після виключення дослідження, що різко виділяється<sup>96</sup>. Останнє також було виключено з єдиного мета-аналізу індивідуальних даних пацієнтів, а також була виявлена підвищена виживаність без трансплантації<sup>107</sup>. Зрештою, два мета-аналізи, які включали всі шість випробувань<sup>102,103</sup>, дали контрастні результати, оскільки в одному була виявлена покращена виживаність без трансплантації<sup>107</sup>, тоді як в іншому перевага для виживаності з ТВПШ обмежувалася пацієнтами з рецидивуючим асцитом<sup>102</sup>.

Доступно менше досліджень, що оцінюють ефекти ТВПШ зі стент-графтами, покритими ПТФЕ. В двох ретроспективних дослідженнях<sup>108,109</sup> відмічено кращий контроль асциту та виживаність протягом одного<sup>108</sup> або двох<sup>109</sup> років при застосуванні стент-графтів в порівнянні з непокритими стентами у пацієнтів із рефрактерним асцитом. Перевага виживаності ТВПШ порівняно з серійним парацентезом у пацієнтів з рефрактерним асцитом відмічалася у одноцентровому аналізі коефіцієнту схильності по типу «випадок-контроль»<sup>110</sup>. У нещодавньому РКД, яке порівнює ТВПШ стент-графтом з ПВО у пацієнтів з рецидивуючим асцитом, кращу однорічну виживаність без трансплантації спостерігали у пацієнтів, які лікувалися за допомогою стент-графтів, без будь-якого суттєвого збільшення частоти виникнення ПЕ<sup>111</sup>. Таким чином, доступні на сьогодні дані свідчать про те, що встановлення ТВПШ покращує виживаність порівняно з ПВО у пацієнтів з рецидивуючим асцитом, але не у пацієнтів з рефрактерним асцитом.

Ретельний відбір пацієнтів також має вирішальне значення для максимізації корисних ефектів ТВПШ, оскільки ТВПШ може бути навіть шкідливим для пацієнтів із найпізнішими стадіями цирозу, зокрема віднесених до класу С за шкалою Чайлда-П'ю<sup>96</sup>. Основні критерії виключення при встановленні ТВПШ, які застосовувалися в 7 РКД, приводяться в **таблиці 5**. Для прогнозування виживаності після встановлення ТВПШ при рефрактерному асциті була запропонована система балів, заснована на SCr, INR, сироватковому білірубіні та етіології цирозу<sup>112</sup>. Ще одним простим прогностичним фактором виживаності, запропонованим для пацієнтів, які отримують ТВПШ при рефрактерному асциті, є комбінація концентрації білірубіну в сироватці крові та кількості тромбоцитів<sup>113</sup>. Іншим фактором, який, схоже, впливає на смертність, є кількість процедур встановлення ТВПШ, які виконуються в центрі, оскільки ризик смертності серед стаціонарних пацієнтів є нижчим у тих лікарнях, де виконують  $\geq 20$  встановлень ТВПШ на рік<sup>114</sup>.

*Інші засоби лікування.* Виходячи з наведених критеріїв виключення (**Таблиця 5**), значна частина пацієнтів з рефрактерним асцитом не є кандидатами на встановлення ТВПШ. Тому потрібен пошук альтернативних засобів лікування.

*Терапевтичні засоби лікування.* Були запропоновані терапевтичні засоби, спрямовані на поліпшення кровообігу та функції нирок. Було показано, що агоніст  $\alpha 1$ -адренергічних рецепторів мідодрин покращує системну та ниркову гемодинаміку у пацієнтів із цирозом і неускладненим асцитом<sup>115</sup>. В невеликому РКД, яке порівнює додавання мідодрину (7,5 мг тричі на день) до лікування

діуретиками з лікуванням лише діуретиками у пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим асцитом протягом шести місяців, на третій місяць спостерігався лише тимчасовий позитивний вплив на контроль асциту<sup>116</sup>. Застосування терліпресину – аналога вазопресину з переважною судинозвужувальною дією на вісцеральний кровообіг - у пацієнтів з рефрактерним асцитом оцінювалося лише в дослідженнях безпосереднього ефекту. В одному з них<sup>117</sup>, введення терліпресину (від 1 до 2 мг в/в відповідно до маси тіла) підвищувало лише виведення натрію нирками на фоні екзогенного передсердного натрійуретичного фактора.

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою мідодрин в Україні не зареєстровано.

В іншому<sup>118</sup>, введення 2 мг терліпресину призводило до збільшення ШКФ, ниркового плазмотоку та виведення натрію нирками. Однак, в це дослідження було включено лише 8 пацієнтів з рефрактерним асцитом. Невідомо, чи може тривале лікування терліпресином призвести до клінічно значущого поліпшення функції нирок і виведення натрію при рефрактерному асциті.

Агоніст  $\alpha 2$ -адренорецепторів клонідин – симпатолітичний лікарський засіб, який пригнічує активність РААС і покращує відповідь на діуретики у пацієнтів з цирозом печінки та асцитом - вивчався у крупному проспективному РКД. Було показано, що введення клонідину на додаток до діуретиків протягом трьох місяців призводило до загальної відповіді на діуретики в 60% випадків, тоді як при застосуванні лише діуретиків ніякої відповіді не спостерігалось. Цей ефект був пов'язаний зі значним зниженням активності РААС і симпатичної нервової системи. Цікаво, що позитивні ефекти клонідину були передбачені варіантним генотипом G-протеїну (GNB3 C825T) і поліморфізмами гена адренорецептора (ADRA2C Del 322-325), а також вихідним рівнем норепінефрину<sup>119</sup>. Невеликі за масштабом або пілотні дослідження оцінювали ефекти різних комбінацій мідодрину з клонідином<sup>120</sup>, антагоністом рецепторів вазопресину V2 толваптаном<sup>121</sup> або октреотидом і альбуміном<sup>122</sup> у пацієнтів з рефрактерним і рецидивуючим асцитом. Були отримані деякі перспективні результати, але вони потребують підтвердження достатньо потужними РКД. Нещодавнє РКД<sup>123</sup> порівнювало ефекти комбінованого введення мідодрину (5 мг тричі на день) і рифаксиміну (550 мг двічі на день) на додаток до діуретиків протягом 12 тижнів із застосуванням лише діуретиків. Через 12 тижнів 80% пацієнтів активної групи повністю відповіли на терапію з суттєвим покращенням виживаності в групі мідодрину / рифаксиміну. Через недоліки дизайну дослідження ці результати не є остаточними, але вони, безумовно, потребують подальшого дослідження.

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою толваптан в Україні не зареєстровано.

*Alfarump® (Альфапамп®).* Автоматизована система відкачування асцитичної рідини з низьким потоком (Alfarump®) складається з імплантованого під шкіру програмованого насоса, який живиться від батареї. Він під'єднується до катетерів, які переносять асцитичну рідину з черевної порожнини до сечового міхура, звідки вона виводиться з сечею. Пристрій має внутрішні датчики, які контролюють роботу насоса. В двох багатоцентрових дослідженнях безпеки та ефективності<sup>124,125</sup> Alfarump® забезпечив значне зменшення кількості та об'єму парацентезу у пацієнтів із прогресуючим цирозом і рефрактерним асцитом. Однак, небажані ефекти, безпосередньо пов'язані з пристроєм, виникали приблизно в одній третині<sup>124</sup> - половині<sup>125</sup> випадків. У багатоцентровому РКД у пацієнтів з рефрактерним асцитом Alfarump® зменшив середню кількість парацентезу на місяць на 85% в порівнянні з ПВО і значно покращив якість життя та параметри харчування, які оцінювалися за допомогою сили стиснення кисті та індексу маси тіла. Alfarump® не мав впливу на виживаність і був пов'язаний зі значно вищою частотою виникнення серйозних побічних ефектів (85,2 проти 45,2%), представлених переважно ГПН<sup>126</sup>. Тому, незважаючи на ефективність Alfarump® у зменшенні потреби в парацентезі у пацієнтів з рефрактерним асцитом, його часті побічні ефекти вимагають ретельного моніторингу пацієнтів. Дійсно, на додаток до небажаного явища, пов'язаного з пристроєм, слід також зазначити, що оцінка функції нирок і кровообігу у 10 пацієнтів із цирозом печінки та рефрактерним асцитом, яким було імплантовано Alfarump®, показала значне зниження ШКФ протягом шести місяців, пов'язане з помітним підвищенням активності реніну в плазмі та концентрацією норадреналіну<sup>127</sup>. Ймовірно, це представляло собою патофізіологічні передумови 18 приступів ГПН, перенесених сімома пацієнтами.

#### **Коментарі робочої групи:**

*Міжнародна непатентована назва лікарського засобу норадреналін – норепінефрин.*

*Автоматизована система відкачування асцитичної рідини з низьким потоком (Alfarump®) в Україні не використовується.*

#### **Рекомендації**

- В якості лікування першої лінії для рефрактерного асциту рекомендується повторний ПВО плюс альбумін (8 г/л видаленого асциту) (**I;1**).
- Діуретики слід припинити у пацієнтів з рефрактерним асцитом, у яких під час лікування діуретиками не виводиться >30 ммоль натрію в день (**III;1**).
- Хоча щодо застосування НСББ при рефрактерному асциті існують суперечливі дані, слід виявляти обережність у випадках тяжкого або рефрактерного асциту. Слід уникати високих доз НСББ (тобто пропранололу >80 мг/день) (**II-2;1**). Наразі не можна рекомендувати застосування карведилолу (**I;2**).

- У пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим асцитом (**I;1**) або тих, для кого парацентез виявився неефективним (наприклад, через наявність локалізованого асциту), слід оцінити можливість встановлення ТВПШ (**III;1**).
- Встановлення ТВПШ рекомендується пацієнтам із рецидивуючим асцитом (**I;1**), оскільки покращує виживаність (**I;1**), а також пацієнтам із рефрактерним асцитом, оскільки покращує контроль асциту (**I;1**).
- З метою зниження ризику порушення функції ТВПШ і ПЕ, а також при наявності високого ризику розвитку ПЕ, рекомендується застосування у пацієнтів стентів малого діаметру, покритих ПТФЕ (**I;1**).
- Діуретики та обмеження споживання солі після встановлення ТВПШ слід продовжувати до зникнення асциту (**II-2;1**), як і ретельне подальше клінічне спостереження (**III,1**).
- Ретельний відбір пацієнтів для планового встановлення ТВПШ має вирішальне значення, як і досвід центру, що виконує цю процедуру. Встановлення ТВПШ не рекомендовано пацієнтам із сироватковим білірубіном >3 мг/дл і кількістю тромбоцитів нижче 75 x 10<sup>9</sup>/л, поточною печінковою енцефалопатією ≥2 ступеня або хронічною печінковою енцефалопатією, супутньою активною інфекцією, прогресуючою нирковою недостатністю, тяжкою систолічною або діастолічною дисфункцією, або легеневою гіпертензією (**III;1**).
- На даний момент не можна рекомендувати доповнення діуретичної терапії клонідином або мідодрином (**III;1**).
- В досвідчених центрах пацієнтам з рефрактерним асцитом, які не підлягають встановленню ТВПШ, пропонується імплантація Alfarump®. Однак, необхідним є ретельний моніторинг пацієнтів через високий ризик небажаних явищ, включно з нирковою дисфункцією та технічними труднощами (**I;2**).

### **Печінковий гідроторакс**

Печінковий гідроторакс описує накопичення трансудату в плевральній порожнині пацієнтів з декомпенсованим цирозом за відсутності захворювань серця, легень або плеври. Його утворення є вторинним по відношенню до невеликих дефектів діафрагми, частіше розташованих у правій частині, через які асцитична рідина переміщується до плевральної порожнини через негативний внутрішньогрудний тиск, спричинений вдихом. Печінковий гідроторакс може призвести до дихальної недостатності та ускладнюватися спонтанними бактеріальними інфекціями (емпіємою). Його поява пов'язана з несприятливим прогнозом, оскільки медіана виживаності пацієнтів з печінковим гідротораксом становить 8-12 місяців<sup>128,129</sup>. Примітно, що найпоширеніші прогностичні шкали, такі як шкала Чайлда-П'ю та MELD, здається, недооцінюють такий несприятливий кінцевий результат<sup>128</sup>.

#### *Діагностика печінкового гідротораксу*

Відразу після констатації плеврального випоту, за допомогою стандартних клінічних підходів слід виключити кардіопульмональні та первинні плевральні захворювання. Діагностичний торакоцентез необхідний, щоб виключити бактеріальну інфекцію, діагностика якої базується на тих самих критеріях, що й

діагностика асциту. Вміст білка в плевральному випоті при неускладненому печінковому гідротораксі є низьким, а градієнт відношення альбуміну в плевральній рідині до його концентрації в сироватці крові перевищує 1,1 г/дл<sup>128</sup>. Наявність і ступінь дефектів діафрагми можна оцінити опосередковано, за допомогою радіоізотопних методів, або безпосередньо за допомогою магнітно-резонансної томографії або кольорової доплерівської ультрасонографії<sup>130,131</sup>.

#### *Лікування печінкового гідротораксу*

Лікування першої лінії ґрунтується на лікуванні асциту за допомогою діуретиків та/або ПВО, як обговорювалося раніше. Однак, плевральний випіт нерідко зберігається, незважаючи на успішне лікування асциту (рефрактерний гідроторакс). Для усунення задишки необхідний терапевтичний торакоцентез. Його ефективність при рефрактерному печінковому гідротораксі є тимчасовою і потрібен повторний торакоцентез, що підвищує ризик виникнення таких ускладнень, як пневмоторакс, інфекція плеври або м'яких тканин і кровотеча<sup>132</sup>. Часта поява цих ускладнень перешкоджає систематичному використанню плевального дренажу, який також може супроводжуватися нирковою дисфункцією через втрату рідини<sup>133</sup>.

За наявності показань і можливості, ТП є найкращим варіантом для пацієнтів з рефрактерним печінковим гідротораксом, який, схоже, не має негативного впливу на кінцевий результат трансплантації<sup>134,135</sup>. ТВПШ ефективно використовувався в якості основного ефективного методу лікування або містка до трансплантації у пацієнтів з рефрактерним печінковим гідротораксом, загальний результат якого, як видається, пов'язаний із тяжкістю основного цирозу<sup>136,137</sup>. Ці результати були підтверджені більш пізнім мета-аналізом<sup>138</sup>.

Плевродез, спричинений різними препаратами, такими як тальк, тетрациклін, доксициклін, блеоміцин і повідон-йод, може бути запропонований пацієнтам, які не є кандидатами на встановлення ТВПШ або ТП. Недавній мета-аналіз показав, що сумарний показник повної відповіді після плевродезу становив 72%. Проте сумарний показник ускладнень, пов'язаних із цією процедурою, становив до 82%<sup>139</sup>. Зрештою, торакоскопічна корекція за допомогою мерсиленової сітки здається ефективною у пацієнтів із чітко визначеними дефектами діафрагми<sup>140</sup>. Прогресуюче захворювання печінки, оцінене за шкалою MELD, і передопераційна дисфункція нирок, здається, мають негативний вплив на виживаність протягом трьох місяців. На жаль, з цього дослідження неможливо отримати чіткі порогові значення.

#### **Рекомендації**

- Слід оцінити можливість проведення ТП у пацієнтів з гідротораксом (III;1).
- Перед діагностикою печінкового гідротораксу слід виключити кардіопульмональне захворювання та первинне захворювання плеври (III;1). Слід виконати діагностичний торакоцентез, особливо за наявності підозри на інфекцію плевального випоту (III;1).

- В якості першочергового лікування печінкового гідротораксу рекомендовані діуретики та торакоцентез (**Ш;1**).
- Терапевтичний торакоцентез показаний пацієнтам із задишкою (**Ш;1**). Систематичний плевральний дренаж не слід виконувати через часту появу ускладнень (**П-2;1**).
- Вибраним пацієнтам з рецидивуючим симптоматичним печінковим гідротораксом рекомендовано встановлення ТВПШ (**П-2;1**).
- Пацієнтам з рефрактерним печінковим гідротораксом, які не підпадають під ТП або встановлення ТВПШ, можна запропонувати плевродез. Однак, часта поява побічних ефектів, пов'язаних із цією технікою, обмежує її використання окремими пацієнтами (**I;2**).
- Корекція дефектів діафрагми за допомогою сітки пропонується для лікування печінкового гідротораксу у окремих пацієнтів. Найкращих результатів можна досягти у пацієнтів з непрогресуючим цирозом без ниркової дисфункції (**П-2;2**).

### **Гіпонатріємія**

#### **Визначення та патофізіологія**

Гіпонатріємія є поширеним явищем у пацієнтів із прогресуючим цирозом, її довільно визначають як концентрацію натрію в сироватці крові, нижчу за 130 ммоль/л<sup>141,142</sup>. Однак, відповідно до рекомендацій щодо гіпонатріємії в загальній популяції пацієнтів<sup>143</sup>, слід також розглянути її зниження нижче 135 ммоль/л. Пацієнти з гіпонатріємією мають несприятливий прогноз, оскільки вона пов'язана з підвищеною смертністю<sup>144,145</sup> та захворюваністю, зокрема неврологічними ускладненнями<sup>146,147</sup>, а також зниженою виживаністю після ТП<sup>148</sup>. З включенням концентрації натрію в сироватці крові до шкали MELD, була створена нова шкала (MELD-Na), яка забезпечує точніші прогнози виживаності, ніж тільки MELD<sup>149</sup>, особливо у пацієнтів з асцитом і гіпонатріємією з проміжними значеннями за шкалою MELD<sup>150</sup>. У пацієнтів з цирозом може виникати як гіповолемічна, так і гіперволемічна гіпонатріємія. Друга, найбільш поширена, характеризується збільшенням об'єму позаклітинної рідини з асцитом і набряком. Вона може виникати спонтанно або через надлишок гіпотонічної рідини (тобто 5% розчину декстрози), або бути вторинним ускладненням цирозу, який призводить до різкого погіршення ефективної волемії. Основними драйверами є неосмотична гіперсекреція вазопресину та посилена реабсорбція натрію в проксимальних каналцях нефрону, що порушує утворення вільної води, а причиною обох є ефективна гіповолемія. На відміну від гіперволемічної гіпонатріємії, гіповолемічна гіпонатріємія характеризується частою відсутністю асциту та набряків.

Її причиною є тривалий негативний баланс натрію з помітною втратою позаклітинної рідини, часто через надмірну діуретичну терапію.

#### **Лікування гіпонатріємії**

Зазвичай вважається, що гіпонатріємію слід лікувати, коли рівень натрію в сироватці є нижчим за 130 ммоль/л, хоча надійні докази стосовно рівня натрію в сироватці, при якому слід розпочинати лікування, відсутні. Гіповолемічна

гіпонатріємія потребує збільшення об'єму плазми за допомогою фізіологічного розчину та корекції причинного фактора. Лікування гіперволемічної гіпонатріємії вимагає досягнення негативного водного балансу. Обмеження неосмотичної рідини допомагає запобігти подальшому зниженню рівнів натрію в сироватці крові, але рідко буває ефективним для поліпшення натріємії. Введення гіпертонічного розчину натрію хлориду пацієнтам з декомпенсованим цирозом може покращити натріємію, але посилює об'ємне перевантаження та погіршує кількість асциту та набряків. Тому його слід обмежити тяжкою симптоматичною гіпонатріємією, яка визначається небезпечними для життя проявами, серцево-респіраторним дистресом, аномальною та глибокою сонливістю, судомою та комою, котрі нечасто виникають у пацієнтів із цирозом. Крім того, введення гіпертонічного розчину хлориду натрію можна розглянути у пацієнтів з тяжкою гіпонатріємією, які очікують на трансплантацію печінки за декілька днів. У цих випадках гіпонатріємію не слід повністю та швидко коригувати, щоб уникнути ризику центрального понтинного мієлінолізу, який посилюється при прогресуючому цирозі<sup>143</sup>. На практиці, після початкової швидкої корекції, спрямованої на ослаблення клінічних симптомів (5 ммоль/л протягом першої години), концентрація натрію в сироватці крові не повинна підвищуватися більше ніж на 8 ммоль/л на день<sup>143</sup>. Інфузія альбуміну, схоже, покращує концентрацію натрію в сироватці крові, але потрібна додаткова інформація<sup>151</sup>.

#### *Ваптани*

Ваптани є селективними антагоністами V2-рецепторів аргінін-вазопресину в головних клітинах збірних трубочок, які посилюють екскрецію води без розчину<sup>152</sup>. Дійсно, ці препарати ефективні для покращення концентрації натрію в сироватці крові при станах, пов'язаних з високим рівнем вазопресину, таких як синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (SIADH) і серцева недостатність<sup>152</sup>. Ефекти введення ваптанів пацієнтам з гіпонатріємією, цирозом та асцитом оцінювалися в кількох дослідженнях. Зокрема, толваптан, сатаваптан і ліксиваптан призводять до збільшення об'єму сечі, виведення води без розчину та покращення гіпонатріємії в 45-82% випадків<sup>153-155</sup>. В іншому дослідженні короточасна внутрішньовенна інфузія коніваптану протягом одного-чотирьох днів у пацієнтів із термінальною стадією захворювання печінки, які очікують на *ортотопічну трансплантацію печінки* (ОТП), також була ефективною для підвищення концентрації натрію в сироватці крові<sup>156</sup>. Проте безпека ваптанів була встановлена лише для короточасного лікування тривалістю від одного тижня до одного місяця. При довготривалому застосуванні сатаваптану на додаток до діуретиків, незважаючи на покращення як концентрації натрію в сироватці крові, так і контролю асциту, відмічався більш високий рівень смертності від усіх причин, пов'язаної переважно з відомими ускладненнями цирозу, порівняно зі стандартним медикаментозним лікуванням<sup>157,158</sup>. Більш того, нещодавнє дослідження поставило під сумнів ефективність толваптану у пацієнтів із цирозом і тяжкою гіперволемічною гіпонатріємією (натрій в сироватці  $\leq 125$  мекв/л) в реальній життєвій ситуації<sup>159</sup>. На даний момент і



коніваптан, і толваптан схвалені FDA для застосування в США, тоді як в Європі лише толваптан отримав схвалення ЄАЛЗ для лікування тяжкої гіперволемічної гіпонатріємії (<125 ммоль/л). Унікальним показанням для застосування толваптану, наведеним ЄАЛЗ, є SIADH, тоді як FDA включило до нього також серцеву недостатність і цироз печінки. Однак виникнення серйозного ураження печінки у трьох пацієнтів з аутосомно-домінантною полікістозною хворобою нирок, які отримували лікування толваптаном в плацебо-контрольованому дослідженні з подвійним засліпленням<sup>160</sup>, дозволило FDA дійти до висновку, що цей препарат не слід застосовувати пацієнтам з основним захворюванням печінки.

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами сатаваптан, ліксиваптан та коніваптан в Україні не зареєстровано.*

### **Рекомендації**

- Розвиток гіпонатріємії (концентрація натрію в сироватці крові <130 ммоль/л) у пацієнтів із цирозом має загрозливий прогноз, оскільки асоціюється зі збільшеним рівнем смертності та захворюваності. Слід оцінити можливість проведення ТП у таких пацієнтів (**II-2;1**).
- Для лікування гіповодемичної гіпонатріємії рекомендовано усунення її причини та введення фізіологічного розчину (**III;1**)
- При лікуванні гіперводемичної гіпонатріємії рекомендовано обмеження споживання рідини до 1000 мл/день, оскільки це може запобігти подальшому зниженню рівнів натрію в сироватці крові (**III;1**).
- Застосування гіпертонічного розчину для лікування гіперводемичної гіпонатріємії слід обмежити рідкісними випадками, що супроводжуються небезпечними для життя ускладненнями. Його також можна розглянути у пацієнтів з тяжкою гіпонатріємією, які очікують на ТП за декілька днів. Корекція концентрації натрію в сироватці після досягнення ослаблення симптомів має бути повільною ( $\leq 8$  ммоль/л на день) задля уникнення незворотних неврологічних ускладнень, таких як осмотична демієлінізація (**II-3;1**).
- Введення альбуміну можна запропонувати при гіперводемичній гіпонатріємії, але існують дуже обмежені дані на підтримку його застосування (**II-3;2**).
- Наразі використання ваптанів слід обмежити контрольованими клінічними дослідженнями (**III;1**).

### **Шлунково-кишкова кровотеча**

#### **Патофізіологія**

Кровотеча з варикозно розширених вен (варикозна кровотеча (ВК)) виникає в результаті розриву стінки варикозно розширеної вени (ВРВ) через її надмірне розтягування. Розтягування стінки ВРВ є внутрішньою властивістю стінки судини, яка протистоїть силі розширення, що визначається тиском на стінку ВРВ, який залежить від портального тиску та розміру судини. Підтримка

тканини, що оточує варикоз, може протидіяти збільшенню тиску в ВРВ та розміру варикозу, захищаючи стінку від розриву<sup>161</sup>. Після розриву стінки ВРВ кількість кровотечі залежить від тиску на стінку такої вени (який головним чином залежить від портального тиску), від області розриву стінки судини та в'язкості крові та/або змін гемостазу<sup>161</sup>. Лікування може впливати на всі ці фактори. Медикаментозна терапія та портосистемні похідні процедури знижують портальний тиск (і тиск в ВРВ). Ендоскопічна терапія та інші фізичні методи, такі як балонна тампонада або розширюваний протез, діють виключно шляхом переривання кровотоку у ВРВ та ущільнення стінки судини.

Портальний тиск є ключовим фактором, що визначає як розрив ВРВ, так і тяжкість епізоду кровотечі<sup>161</sup>. Під час гострої кровотечі портальний тиск може підвищуватися через дію різних факторів, таких як надмірне переливання крові або всмоктування крові з кишківника, що може брати участь в неможливості зупинити кровотечу та/або провокувати повторну кровотечу. Портальний тиск зазвичай оцінюють за допомогою градієнта тиску у печінковій вені (HVPG).

#### **Природна динаміка варикозного розширення вен шлунка і стравоходу та кровотечі з варикозно розширених вен**

Кровотеча з ВРВ, яка є причиною 70% усіх кровотеч з верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у пацієнтів з портальною гіпертензією, залишається одним із найтяжчих ускладнень з негайною загрозою для життя у пацієнтів із цирозом, а також другим найбільш частим декомпенсаційним явищем після асцити<sup>162,163</sup>. Пацієнти з декомпенсацією мають «клінічно значущу портальну гіпертензію» (CSPH) відповідно до визначення та, як наслідок, високий ризик варикозного розширення вен шлунка і стравоходу. Фактично, в той час як лише 42% пацієнтів, віднесених до класу А за шкалою Чайлда-П'ю, мають варикозне розширення вен шлунка й стравоходу, серед пацієнтів, віднесених до класу В/С, ця доля складає 72%<sup>164</sup>. У випадку розвитку декомпенсації пацієнтам, які не мали варикозного розширення вен під час попередньої ендоскопії, слід провести повторну ендоскопію, враховуючи ризик розвитку варикозного розширення вен через погіршення портальної гіпертензії та дисфункції печінки. У тих, хто не мав варикозного розширення вен на момент скринінгу, «de novo» варикозне розширення розвивається з частотою 7-8%/рік<sup>165,166</sup>, яка може бути вищою у пацієнтів із декомпенсацією через погіршення портальної гіпертензії та дисфункції печінки. Швидкість прогресування від малого до великого варикозного розширення вен у пацієнтів з цирозом, віднесених до класу В/С за шкалою Чайлда-П'ю, досягає 22% через рік і 51% через три роки, особливо якщо цироз має алкогольне походження та/або коли при першій ендоскопії присутні червоні маркери, порівняно з 2% і 16% відповідно у пацієнтів з компенсацією без цих факторів ризику<sup>165,166</sup>. Проспективні дослідження постійно демонструють, що ризик ВК, оцінений загалом у 5-15% на рік, пов'язаний із розміром варикозного розширення вен<sup>166-170</sup>. Цей ризик додатково посилюється тяжкістю дисфункції печінки (клас В/С за шкалою Чайлда-П'ю) та/або наявністю червоних маркерів у ВРВ. Таким чином, не лише середні/великі варикозні розширення вен (тобто варикозні розширення

вен, які не згортаються при інсуфляції під час ендоскопії), але й малі варикозні розширення вен з червоними маркерами або варикози у пацієнтів з цирозом класу С за Чайлд-П'ю слід вважати варикозним розширенням вен «високого ризику». Незважаючи на покращення терапії, загальна смертність з кожним епізодом ВК залишається на рівні приблизно 15-25% через шість тижнів. Такий ризик є значно вищим у пацієнтів, у яких ВК розвивається на додаток до іншої декомпенсації (понад 80% через п'ять років), ніж у пацієнтів, у яких ВК є окремим декомпенсаційним явищем (20% через п'ять років)<sup>170,171</sup>. Ризик смертності є особливо високим, коли ВК пов'язана з ГПН та/або супутніми бактеріальними інфекціями<sup>172</sup>. За відсутності вторинної профілактики повторна кровотеча виникає приблизно у 60-70% пацієнтів, зазвичай протягом одного-двох років після основної геморагічної події<sup>173</sup>. Хоча докладається все більше зусиль для неінвазивного тестування на наявність варикозного розширення вен шлунка й стравоходу, ці зусилля значною мірою залишаються обмеженими компенсованим цирозом<sup>167</sup>. Враховуючи високу поширеність «високого ризику варикозного розширення вен» при декомпенсованому цирозі, для виявлення наявності, розміру варикозного розширення вен, а також присутності червоних маркерів має виконуватися езофагогастроуденоскопія (ЕГДС)<sup>168,169</sup>.

### **Рекомендації**

- Оскільки вважається що вони знаходяться в групі високого ризику, пацієнти, у яких розвивається декомпенсація, повинні пройти ЕГДС для скринінгу на наявність варикозного розширення вен шлунка й стравоходу, якщо раніше не було встановлено діагноз і не проведено лікування (**II-2;1**).

- Якщо виконується ЕГДС, має відмічатися наявність, розмір ВРВ і присутність червоних маркерів (**II-2;1**).

- У пацієнтів без ВРВ при скринінгу за допомогою ЕГДС, у яких зберігається етіологічний фактор та/або триває стан декомпенсації, ЕГДС слід повторювати щороку. У решти пацієнтів скринінг може бути продовжений, але його точний інтервал неясний і є потреба в додаткових даних (**III;2**).

### **Профілактика та лікування кровотечі з варикозно розширених вен**

Враховуючи високий ризик смерті у випадках коли ВК виникає у пацієнтів з декомпенсованим цирозом, у таких пацієнтів слід активно запроваджувати стратегії адекватного лікування ВК і запобігання повторної кровотечі та смерті. Слід зазначити, що поточні рекомендації будуть зосереджені на пацієнтах з декомпенсацією, враховуючи фокус цих ПКР.

#### *Первинна та вторинна профілактика ВК у пацієнтів з декомпенсацією*

Рекомендації Baveno VI<sup>168</sup> та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD)<sup>169</sup> насамперед рекомендують застосування НСББ для первинної профілактики ВК у пацієнтів з цирозом, які мають високий ризик варикозного розширення вен печінки, а також, у поєднанні з ендоскопічним лігуванням латексними кільцями (EVL), для вторинної профілактики ВК. І НСББ, і EVL продемонстрували однакову ефективність у запобіганні першої кровотечі у пацієнтів із високим ризиком варикозного розширення вен. Вибір між варіантами залежить від таких факторів, як вподобання пацієнта,

протипоказання або побічні ефекти. Хоча кількісно EBL викликає менше побічних ефектів, з процедурою були пов'язані більш серйозні та потенційно небезпечні для життя ускладнення через кровоточивість виразок, пов'язану з EBL. Крім того, EBL не впливає на портальну гіпертензію. Тобто, вона не зменшує прояви інших ускладнень та не запобігає їм, а для виявлення рецидиву варикозного розширення вен необхідна наглядова ендоскопія, що підтверджує загальну первинну перевагу НСББ<sup>174,175</sup>. Для запобігання повторній кровотечі (вторинна профілактика) рекомендується комбінована терапія НСББ плюс EBL, оскільки така терапія значно знижує ймовірність повторної кровотечі порівняно з монотерапією за допомогою EBL або медикаментозної терапії. НСББ є наріжним каменем комбінованої терапії, оскільки мета-аналіз показує покращення виживаності при доповненні EBL НСББ ( $\pm$  нітрати), тоді як доповнення НСББ EBL ( $\pm$  нітрати) не має жодного ефекту на смертність<sup>176</sup>. Останні РКД показують, що коригування терапії в залежності від відповіді НVPG на НСББ може бути важливим в такій ситуації високого ризику<sup>91,177</sup>. Терапія з контролем НVPG може покращити результати, досягнуті поточною терапією першої лінії, яка поєднує застосування НСББ та EBL<sup>91</sup>, і може досягти такого ж рівня виживаності, як і ТВПШ, який є найефективнішою терапією з точки зору запобігання кровотечі<sup>177</sup>.

Відповідно, терапію з контролем НVPG можна використовувати за умови її доступності. Однак, цей підхід має відповідні недоліки, такі як інвазивність і обмежена доступність, і тому не може широко рекомендуватися. НСББ, такі як пропранолол і надолол, діють на портальну гіпертензію, оскільки неселективна бета-блокада знижує серцевий викид і вісцеральний кровотік, тоді як безперешкодна дія альфа-1 адренорецепторів призводить до вісцеральної вазоконстрикції, таким чином зменшуючи портальний тиск і його супутні ускладнення. Тим не менш, показники гемодинамічної відповіді на НСББ є скромними: приблизно 46% випадків відповідно до мета-аналізів<sup>178,179</sup>, що підтверджує необхідність загального пошуку нових терапевтичних методів лікування. Карведилол, НСББ з притаманною дією проти рецепторів альфа-1, пов'язаний із більшим зниженням портального тиску, ніж традиційні НСББ, і тому став цінною їх альтернативою<sup>180</sup>. Його сприятлива дія на рецептори альфа-1 знижує як портоколатеральний, так і внутрішньопечінковий опір, однак це відбувається за рахунок більш сильної дії на системний артеріальний тиск, зокрема у пацієнтів з декомпенсацією. Проблема з усіма згаданими вище рекомендаціями полягає в тому, що вони спираються на високоякісні РКД, які зазвичай виключають пацієнтів з пізнішою стадією цирозу, тоді як протягом останніх років точаться великі суперечки щодо застосування та безпеки НСББ у пацієнтів з прогресуючим захворюванням, особливо у пацієнтів з рефрактерним асцитом та/або СБП. Дискусія була ініційована групою Кліши<sup>181</sup>, яка повідомила про низький рівень виживаності та підвищений ризик PPCD серед пацієнтів з рефрактерним асцитом, які отримують терапію НСББ. Вважалося, що механізм, який лежить в основі цих результатів, пов'язаний з подальшою індукцією системної артеріальної гіпотензії та виснаженням серцевого резерву, у світлі

прогресуючої гіпердинамічної циркуляції, яка зазвичай пов'язана з термінальною стадією захворювання. В результаті, перфузія кінцевого органу стає критичною та викликає безліч ускладнень, таких як ГРС. Тому була запропонована «гіпотеза вікна», яка пропонувала розглядати рефрактерний асцит як критичний момент, коли можуть припинитися захисні ефекти НСББ і початися шкідливий вплив<sup>182</sup>. Однак цю гіпотезу піддали сумнівам протилежні повідомлення, які припускали захисні ефекти НСББ навіть у пацієнтів з декомпенсацією<sup>183-186</sup>. Як ілюстрація, нещодавній ретроспективний аналіз трьох РКД, де ваптани та НСББ застосовувалися одночасно у пацієнтів з асцитом, показав, що НСББ не підвищують смертність<sup>183</sup>. Навпаки, під час спостереження 29% первинних користувачів НСББ припинили прийом НСББ, що спричинило помітне підвищення смертності та збіглося з кровотечею з ВРВ, бактеріальною інфекцією та/або розвитком ГРС<sup>183</sup>. Вважається, що негемодинамічні ефекти НСББ, такі як зменшення кишкової проникності, запалення та БТ, сприяють позитивному впливу, особливо на цій пізній стадії<sup>187-189</sup>. Майбутні дослідження (в ідеалі РКД), а також оптимальна схема прийому препаратів на таких стадіях мають з'ясувати, чи є НСББ шкідливими для деяких пацієнтів із прогресуючим цирозом. Тим часом можна висунути деякі міркування стосовно дозування, типу НСББ і титрації<sup>168,184,185,190</sup>. По-перше, дозування НСББ було запропоновано в якості потенційного визначального фактора відповідно до данського дослідження, в якому низькі дози пропранололу (<160 мг/день) були пов'язані зі зниженням смертності після СБП порівняно з більш високими його дозами<sup>184,190</sup>. По-друге, не всі НСББ проявили себе однаково. Карведилол, який виявляє додаткову судинорозширювальну альфа1-адреноблокуючу дію, може бути шкідливим для пацієнтів з декомпенсацією, оскільки, швидше за все, спричинить системний гемодинамічний депресивний ефект, тому його застосування краще уникати або дуже ретельно контролювати<sup>185</sup>. По-третє, концепція титрування НСББ до цільової частоти серцевих скорочень 50-55 ударів на хвилину може бути оскаржена у пацієнтів з декомпенсацією, враховуючи, що паралельно з прогресуванням захворювання печінки аналогічно розвивається гіпердинамічний стан, що може викликати необхідність лікування більшості уразливих пацієнтів, як це не парадоксально, вищими та потенційно небезпечними дозами. Таким чином, застосування НСББ має базуватися на критичній оцінці співвідношення ризику та користі у випадку пацієнтів з рефрактерним асцитом і ознаками системного порушення кровообігу<sup>168,191</sup>. Такі параметри, як тяжка гіпонатріємія<sup>191</sup>, низький середній артеріальний тиск<sup>38</sup> або серцевий викид<sup>192</sup> і збільшення рівня SCr<sup>193</sup>, визначають більш вразливих пацієнтів серед пацієнтів з декомпенсованим цирозом, для яких слід розглянути можливість зниження дози або тимчасове припинення лікування з застосуванням НСББ. Нещодавній консенсус BAVENO VI<sup>168</sup> запропонував знизити дозу або навіть тимчасово припинити застосування НСББ у пацієнтів з рефрактерним асцитом і (1) систолічним артеріальним тиском <90 мм рт.ст., або (2) SCr >1,5 мг/дл, або (3) гіпонатріємією <130 ммоль/л. Нещодавно було встановлено, що раптове припинення прийому бета-блокаторів у середньому на три-шість днів

не пов'язане ані з явним збільшенням ризику кровотечі з варикозних вен, ані з гемодинамічним рикошетом<sup>194</sup>. Якщо після повторного призначення виникає непереносимість НСББ, в первинній профілактиці в якості альтернативи слід розглянути EBL<sup>168</sup>. У випадку рефрактерного асцити та вторинної профілактики можна розглянути встановлення покритого ТВПШ, якщо пацієнт є відповідним кандидатом<sup>111,168</sup>.

### Рекомендації

- Після виявлення «високого ризику варикозного розширення вен» (тобто малого ВРВ з червоними маркерами, середнього або великого ВРВ незалежно від класифікації за шкалою Чайлда-П'ю, або малого ВРВ у пацієнтів класу С за шкалою Чайлда-П'ю) необхідно розпочати первинну профілактику через підвищений ризик ВК (**I;1**).

- Пацієнтів з малим ВРВ з червоними маркерами або віднесених до класу С за шкалою Чайлда-П'ю слід лікувати НСББ (**III;1**).

- Пацієнтів з середнім-великим ВРВ слід лікувати або НСББ, або EBL (**I;1**). Вибір лікування може базуватися на місцевих ресурсах і досвіді, пріоритетах пацієнта, протипоказаннях і побічних ефектах (**III;2**). Перевага може надаватися НСББ, оскільки окрім зниження портального тиску, вони володіють також іншими потенційно сприятливими ефектами (**II-2;2**).

- Хоча асцит не є протипоказанням для НСББ, у випадках тяжкого або рефрактерного асцити слід проявляти обережність (**I;1**). Слід уникати високих доз НСББ (**II-2;1**). Наразі не можна рекомендувати застосування карведилолу (**I;2**).

- У пацієнтів із прогресуючою артеріальною гіпотензією (систоличний АТ <90 мм рт.ст.) або у пацієнтів з розвитком гострих супутніх станів, таких як кровотеча, сепсис, СБП або ГПН, застосування НСББ слід припинити (**III,1**). Після нормалізації стану можна спробувати відновити НСББ (**III,2**). У разі збереження непереносимості НСББ або протипоказань, ризик кровотечі у пацієнтів слід контролювати за допомогою невідкладної EBL (**III,1**).

- Рекомендується комбінована терапія НСББ + EBL, оскільки вона знижує ризик повторної кровотечі в порівнянні з монотерапією (**I,1**).

- Подібні рекомендації щодо первинної профілактики можна дати стосовно застосування НСББ у пацієнтів з асцитом або розвитком гострого інтеркурентного стану (**III,2**).

- Якщо у пацієнта продовжується непереносимість НСББ, рекомендується розміщення покритого ТВПШ за умови відсутності абсолютних протипоказань (див. критерії в розділі «Асцит») (**III,1**).

### *Кровотеча з варикозно розширених вен*

Гостра ШКК при цирозі, спричинена варикозним розширенням вен шлунка або стравоходу, або неварикозними ураженнями, є невідкладним станом з високою частотою виникнення ускладнень і високою летальністю, тому потребує інтенсивної терапії (**Рис. 2**). У будь-якого пацієнта з цирозом з гострою кровотечею з верхніх відділів ШКТ необхідно запідозрити гостру варикозну кровотечу (ГВК), і розпочати лікування відразу після клінічного підтвердження

кровотечі, навіть за відсутності підтвердження за допомогою ендоскопії верхніх відділів травного тракту<sup>195</sup>. Початкова терапія має спрямовуватися на відновлення волеї<sup>196</sup>. Лікування вазоактивними лікарськими засобами<sup>197,198</sup> та профілактику антибіотиками<sup>195,196</sup> слід починати відразу після виникнення підозри на ГВК. Цілі терапії при ГВК включають зупинку кровотечі, а також запобігання ранньому рецидиву та смертності протягом 6 тижнів, що за загальною згодою вважається основним результатом лікування<sup>168,199</sup>. Слід негайно розпочати відновлення об'єму крові з метою відновлення та підтримки гемодинамічної стабільності задля забезпечення тканинної перфузії і доставки кисню. Задля сприяння відновленню слід встановити принаймні два катетери, достатньо великі для забезпечення швидкого розширення об'єму, що зазвичай можна зробити за допомогою кристалоїдів<sup>196</sup>. Жодних переваг використання колоїдів порівняно з кристалоїдами продемонстровано не було<sup>200</sup>. У випадку тяжкої анемії для покращення доставки кисню до тканин використовуються еритроцити. Стратегія обмежувального переливання крові є адекватною для більшості пацієнтів із гострою ШКК, з пороговим рівнем гемоглобіну для переливання 7 г/дл і цільовим діапазоном після переливання 7-9 г/дл<sup>201</sup>. Порогове значення для переливання крові може бути вищим у пацієнтів із масивною кровотечею або у пацієнтів із супутніми захворюваннями, які перешкоджають адекватній фізіологічній відповіді на гостру анемію. На основі наявних даних неможливо надати рекомендації щодо лікування коагулопатії і тромбоцитопенії<sup>168,169,199</sup>.

Як зазначалося вище, терапію вазоактивними препаратами слід розпочинати відразу, як виникає підозра на ГВК. Початок застосування вазоактивних препаратів перед ендоскопією зменшує частоту виникнення активної кровотечі під час ендоскопії та полегшує ендоскопічну терапію, сприяючи зупинці кровотечі та потенційній виживаності<sup>197,198</sup>. Терліпресин, соматостатин або октреотид є визнаними препаратами з доведеною ефективністю<sup>202</sup>. Всі ці препарати потребують в/в введення. Рекомендована доза терліпресину становить 2 мг/4 години протягом перших 48 годин, а потім - 1 мг/4 години. Рекомендованою дозою соматостатину є безперервна інфузія 250 мкг/год (яка може бути збільшена до 500 мкг/год) з початковим болюсом 250 мкг. Рекомендованою дозою октреотиду є безперервна інфузія 50 мкг/год з початковим болюсом 50 мкг. Якщо кровотеча триває, можна повторно ввести болюс соматостатину або октреотиду.

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою соматостатин в Україні не зареєстровано.



**Рис. 2. Алгоритм лікування гострої ШКК у пацієнтів з цирозом (взятий з літературного джерела 168). ТВПШ, транс'яремні внутрішньопечінкові портосистемні шунти.**

Після підтвердження ГВК протягом п'яти днів слід проводити терапію вазоактивними препаратами з метою уникнення ранньої повторної кровотечі<sup>168,169</sup>. При менш тяжких епізодах можна розглянути більш коротке введення вазоактивних препаратів (48-72 години), хоча є потреба в додаткових даних<sup>203</sup>. Після ініціювання відновлення об'єму крові та досягнення стабільності гемодинаміки, якнайшвидше протягом перших 12 годин після госпіталізації слід провести ендоскопію верхнього відділу травного тракту, щоб з'ясувати причину кровотечі (до 30% пацієнтів з цирозом мають кровотечу, причиною якої не є варикоз) і забезпечити ендоскопічну терапію за наявності показань<sup>168,169</sup>. Перед екстреною ендоскопією слід розглянути еритроміцин (250 мг в/в, за 30-120 хв до процедури), щоб полегшити процедуру шляхом покращення видимості, за відсутності протипоказань (подовження інтервалу QT)<sup>204</sup>. Якщо ендоскопія підтверджує наявність ГВК, в рамках тієї ж процедури слід виконати EBL. Для зупинки кровотечі EBL є більш ефективним, ніж склеротерапія, має меншу кількість побічних ефектів і навіть може покращити виживаність<sup>196</sup>. Склеротерапію можна застосувати тоді, коли лікування не є можливим. Комбінація ендоскопічної терапії та вазоактивних препаратів є більш ефективною, ніж окреме використання будь-якого з цих варіантів лікування<sup>205,206</sup>, оскільки вона поєднує місцеву гемостатичну дію на варикозне розширення вен, викликану ендоскопічним лікуванням, і портальний гіпотензивний ефект,



досягнутий за допомогою препаратів. Ця комбінація сьогодні вважається стандартом лікування ГВК<sup>168,169</sup>. Ін'єкція ціаноакрилату та EBL є прийнятними варіантами ендоскопічної терапії у пацієнтів із кровотечею з ВРВ шлунка (кардії та дна), оскільки обидва засоби терапії є однаково ефективними<sup>207</sup>. Однак EBL слід виконувати лише на невеликих ВРВ шлунка, коли всю судину можна охопити пристроєм для лігування. При варикозному розширенні вен дна шлунка доступні інші засоби ендоскопічної терапії, такі як введення спіралей під контролем ендоскопічного УЗД та/або ціаноакрилат. Профілактику ускладнень слід проводити одночасно з проведенням гемостатичної терапії з моменту госпіталізації пацієнтів з цирозом та гострою ШКК. Основними ускладненнями, незалежно від причини кровотечі, є бактеріальні інфекції (такі як аспіраційна пневмонія або СБП), ПЕ та погіршення функції нирок. Бактеріальні інфекції спостерігаються у більш ніж 50% пацієнтів і вже можуть бути присутніми на час кровотечі (20%), що є провокуючим явищем<sup>196</sup>. До того ж, наявність бактеріальної інфекції є незалежним предиктором нездатності зупинити кровотечу та запобігти смерті<sup>208</sup>. Рекомендуються профілактичні заходи шляхом застосування антибіотиків, оскільки це знижує частоту виникнення інфекцій, сприяє зупиненню кровотечі та виживаності<sup>199,208</sup>. Цефтриаксон (1 г/24 годин) протягом до 7 днів є препаратом першого вибору для пацієнтів із прогресуючим цирозом, тих, хто проходить профілактичне лікування хінолоном, а також в умовах стаціонару із високою поширеністю бактеріальних інфекцій, стійких до хінолонів<sup>209,210</sup>. Решті пацієнтів можна застосовувати пероральні хінолони (норфлуксацин 400 мг двічі на день). Однак, ці рекомендації найкраще оцінити та перехресно перевірити за місцевими моделями стійкості. Функцію нирок слід підтримувати шляхом адекватного заміщення рідини та електролітів<sup>211</sup>. Під час ГВК слід уникати застосування нефротоксичних препаратів (таких як аміноглікозиди та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)), а також ПВО, бета-блокаторів, вазодилататорів та інших гіпотензивних препаратів. Для запобігання розвитку ПЕ можна застосовувати пероральні дисахариди, які не всмоктуються<sup>169</sup>, хоча необхідні додаткові дослідження. У випадку розвитку енцефалопатії слід застосовувати лактулозу або лактитол<sup>168,169</sup>. Інгібітори протонної помпи (ПП) не показали ефективності при лікуванні ГВК. Однак короткий курс терапії ПП після EBL може зменшити розмір виразок після лігування<sup>212</sup>. Незважаючи на терапію вазоактивними препаратами плюс EBL і профілактику антибіотиками, до 10-15% пацієнтів з ГВК мають постійну кровотечу або ранню повторну кровотечу<sup>195,199</sup>. У таких випадках в якості невідкладної терапії вибору слід розглянути ТВПШ<sup>168,169</sup>. Якщо встановлення ТВПШ не є можливим або у випадку помірної повторної кровотечі, можна спробувати другу ендоскопічну терапію, з одночасною оптимізацією лікування вазоактивними препаратами шляхом подвоєння дози соматостатину та/або заміною його на терліпресин, якщо останній не застосовувався раніше. У випадку масивної кровотечі слід використовувати балонну тампонаду в якості тимчасового «моста» до початку радикального лікування та не більше 24 годин, бажано в умовах відділення інтенсивної терапії<sup>168,169</sup>. Через високий ризик

аспіраційної пневмонії тампонаді має передувати профілактична оротрахеальна інтубація у пацієнтів в комі або пацієнтів з енцефалопатією. Знімні, покриті та саморозширювані стравохідні стенти є альтернативою балонній тампонаді та можуть мати меншу частоту виникнення серйозних небажаних явищ<sup>213</sup>. РКД припускають, що у пацієнтів з групи високого ризику раннє (попереджувальне) встановлення ТВПШ з ПТФЕ-покриттям протягом 72 годин (в ідеалі менше ніж за 24 години) може сприяти кращому постійному зупиненню кровотечі та покращенню виживаності<sup>214,215</sup>. Однак, ці дослідження мали відповідні недоліки, такі як включення ретельно відібраної популяції через суворі критерії виключення, водночас обсерваційні дослідження не підтвердили вплив на виживаність<sup>216,217</sup>. Використання в якості критерію відбору пацієнтів із високим ризиком класу В за шкалою Чайлда-П'ю плюс активної кровотечі під час ендоскопії також було піддано критиці<sup>218</sup>. Було висунуто припущення, що повторно відкалібрована шкала MELD може краще ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком, ніж інші шкали<sup>219</sup>. На даний момент слід розглядати можливість раннього встановлення ТВПШ у пацієнтів, віднесених до класу С за шкалою Чайлда-П'ю і з балом <14. Проте, майбутні дослідження повинні прояснити, яким критеріям можна віддати перевагу для відбору пацієнтів із високим ризиком до широкого впровадження раннього встановлення ТВПШ. Майбутні дослідження також повинні з'ясувати, чи може адекватна стратифікація ризику у пацієнтів з ГВК оптимізувати терапію.

*Коментар робочої групи: ТВПШ/TIPS при кровотечах можна доповняти емболізацією шлункових гілок воротної та селезінкової вен, ми так робимо. Саме через ці гілки заповнюються варикозно розширені вени шлунку (Prevention of variceal rebleeding by TIPS combined with embolization of gastric coronary veins: a clinical controlled study. Bo Wei et al., 2011 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152238/>)*

### Рекомендації

- Гостра ШКК, спричинена як ВРВ шлунка або стравоходу, так і неварикозними ураженнями, призводить до високої частоти виникнення ускладнень і смертності при декомпенсованому цирозі, тому потребує ретельного моніторингу (**II-2;1**).
- Заміщення об'єму має бути розпочато негайно задля відновлення та підтримки гемодинамічної стабільності (**III;1**). Потрібно використовувати колоїди та/або кристалоїди (**III;1**). Для заміщення об'єму не потрібно використовувати крохмаль (**I;1**).
- Стратегія обмежувального переливання крові рекомендується для більшості пацієнтів з пороговим рівнем гемоглобіну для переливання 7 г/дл і цільовим діапазоном 7-9 г/дл (**I;1**).
- В пацієнтів на цироз з гострою ШКК рекомендується профілактика антибіотиками, оскільки вона знижує частоту виникнення інфекцій, сприяє зупиненню кровотечі та виживаності. Лікування потрібно розпочинати при появі

кровотечі та продовжувати до семи днів (**I;1**). Цефтриаксон (1 г/24 години) є препаратом першого вибору у пацієнтів з декомпенсованим цирозом, тих, хто вже проходить профілактику хінолоном, а також в умовах стаціонару із високою поширеністю бактеріальних інфекцій, стійких до хінолонів. Іншим пацієнтам потрібно застосовувати пероральні хінолони (норфлоксацин 400 мг двічі на добу) (**I;1**).

- Лікування вазоактивними препаратами потрібно починати відразу після виникнення підозри на ГВК і до ендоскопії. Терліпресин, соматостатин або октреотид є прийнятними варіантами. У пацієнтів з гострою варикозною кровотечею медикаментозну терапію потрібно проводити протягом 3-5 днів (**I;1**).

- Гастроскопію потрібно провести протягом перших 12 годин після госпіталізації після досягнення гемодинамічної стабільності, щоб з'ясувати причину кровотечі та надати ендоскопічну терапію (**II-2;1**).

- Якщо гостра варикозна кровотеча підтверджується ендоскопією, лігування ВРВ слід виконати в межах тієї ж процедури (**I;1**).

- За відсутності протипоказань (подовження інтервалу QT) для полегшення процедури перед ендоскопією можна застосувати еритроміцин (250 мг в/в за 30-120 хв до неї) (**I;2**).

- Комбінація вазоактивних препаратів і лігування рекомендована в якості першого терапевтичного варіанту при гострій варикозній кровотечі (**I;1**).

- Раннє попереджувальне встановлення покритого ТВПШ (протягом 24-72 годин) може пропонуватися обраним пацієнтам з високим ризиком, таким як ті, хто віднесений до класу C за шкалою Чайлда-П'ю і з балом <14 (**I;2**). Проте, критерії для пацієнтів високого ризику, особливо віднесених до класу B за шкалою Чайлда-П'ю, з активною кровотечею, залишаються дискусійними та потребують подальшого вивчення.

- До 10-15% пацієнтів мають постійну кровотечу або ранню повторну кровотечу незважаючи на терапію вазоактивними препаратами та профілактику антибіотиками. У таких випадках в якості невідкладної терапії вибору потрібно застосувати ТВПШ (**I;1**).

- У випадку неконтрольованої кровотечі потрібно використовувати балонну тампонаду, але з попередньою експертизою та в якості тимчасового «моста» до початку радикального лікування, та не більше 24 годин (**III;1**). Знімні, покриті та саморозширювані стравохідні стенти можуть використовуватися в якості альтернативи балонній тампонаді (**I;2**).

- У контексті кровотечі, коли часто зустрічається енцефалопатія, з метою запобігання останній можна профілактично застосовувати лактулозу, але необхідні подальші дослідження (**I;2**).

- Під час гострої кровотечі слід уникати застосування бета-блокаторів і вазодилататорів (**III,1**).

### **Портальна гіпертензивна гастро-інтестинопатія**

Портальна гіпертензивна гастропатія (ПГГ) часто виникає у пацієнтів з декомпенсацією, враховуючи, що на її природний перебіг значною мірою

впливає тяжкість захворювання печінки та портальна гіпертензія. Було виявлено, що наявність ВРВ стравоходу, а також віднесення до класу В або С за шкалою Чайлда-П'ю на етапі включення, прогнозує частоту виникнення ПГГ, яка може коливатися від 30 до 45%<sup>220,221</sup>. Частота виникнення та тяжкість ПГГ може збільшуватися після ендоскопічного лікування ВРВ стравоходу<sup>222</sup>. Портальну гіпертензію слід відрізняти від судинної ектазії антрального відділу шлунка (GAVE-синдром або синдром «кавуна»), яка має іншу патофізіологію та інші терапевтичні наслідки. Діагноз ПГГ ставиться за допомогою ендоскопії, яка зазвичай показує мозаїчний візерунок, подібний до зміїної шкіри (легкий підтип), який може мати накладені червоні плями (тяжка ПГГ) і найчастіше локалізується в проксимальному відділі шлунка (дно і тіло), тоді як GAVE характеризується наявністю червоних плям без фонового мозаїчного візерунка, зазвичай розташованих в антральному відділі шлунка<sup>170</sup>.

### **Коментар робочої групи**

*Джерело - Kichloo A, Solanki D, Singh J, Dahiya DS, Lal D, Haq KF, Aljadah M, Gandhi D, Solanki S, Khan HMA. Gastric Antral Vascular Ectasia: Trends of Hospitalizations, Biodemographic Characteristics, and Outcomes With Watermelon Stomach. Gastroenterology Res. 2021 Apr;14(2):104-111. doi: 10.14740/gr1380.*

*GAVE-синдром - це розширення капілярів слизової оболонки препілоричного відділу шлунка; рідко ( $\approx 4\%$ ) є причиною неварикозної кровотечі з верхнього відділу ШКТ. Спостерігається передусім у жінок старшого віку, крім захворювань печінки (із портальною гіпертензією або без), часто спостерігається з хронічною хворобою нирок, аутоімунними захворюваннями (синдром Рейно, системна склеродермія, синдром Шегрена), серцевими захворюваннями, після трансплантації гемопоетичних клітин*

*GAVE-синдром проявляється кровотечею із верхнього відділу травного тракту – переважно хронічною та прихованою, рідше гострою, яка призводить до анемії*

*Діагностика базується на специфічній макроскопічній картині при ендоскопічному дослідженні. Під час гастроскопії виявляють численні дрібні, неправильної форми, дилатовані та звивисті судини (ектазії) слизової оболонки шлунка, типово наявні у препілоричній частині, які формують червоні смуги вздовж складок і доходять до пілоруса – т. зв. картина кавуноподібного шлунка. Зміни також можуть мати вигляд нерегулярних, дифузних вогнищ та іноді виявлятися в кардіальній частині. При натисканні щипцями для біопсії бліднуть. Така картина вимагає диференційної діагностики з вторинною гастропатією при цирозі печінки і портальній гіпертензії (яка типово спостерігається у тілі та дні шлунка, а її проявами є мозаїчна поверхня слизової оболонки, численні дрібні червоні плямки та інтрамукозні петехії бурого кольору) поряд із запальними змінами слизової оболонки шлунка*

Подібні ендоскопічні зміни, відмічені для ПГГ, можуть спостерігатися в інших областях ШКТ, де до них застосовуються наступні терміни: портальна

гіпертензивна дуоденопатія, портальна гіпертензивна ентеропатія або портальна гіпертензивна колопатія в залежності від локалізації уражень<sup>223</sup>. ПГГ і будь-яка форма ентеропатії можуть бути клінічно важливими через те, що іноді викликають приховану крововтрату (хронічна залізодефіцитна анемія), а у виняткових випадках навіть явну гостру кровотечу. Коли ПГГ виявляється як випадкова безсимптомна патологія без супутнього ВРВ стравоходу або шлунка, її значення не є ясным, а ендоскопічне спостереження або профілактичне лікування не рекомендовано<sup>168</sup>. Терапією першої лінії при хронічній кровотечі з ПГГ є НСББ<sup>168,224,225</sup>. Щодо застосування НСББ у пацієнтів з декомпенсацією слід враховувати ті самі міркування, що й для ВРВ шлунка та стравоходу, з тим винятком, що для ПГГ немає альтернативного, ендоскопічного стандартного втручання. Крім того, слід забезпечити прийом залізовмісних добавок<sup>168,226</sup>. У пацієнтів із медикаментозно рефрактерною ПГГ та компенсованим цирозом ТВПШ продемонстрував покращення ендоскопічного зображення та зменшення потреби в переливанні<sup>227</sup>. На випадок гострої ПГГ кровотечі, хоча й рідкої, невеликої та неконтрольовані дослідження запропонували фармакологічне втручання з застосуванням аналогів соматостатину або терліпресину через їх портальні гіпотензивні ефекти та вплив на зниження шлункового кровотоку<sup>226,228</sup>. До того ж, потрібно вжити заходів по аналогії з ГВК (профілактика антибіотиками, політика обмеженого переливання крові). Щодо портальної гіпертензивної інтестинопатії не існує встановленого стандарту лікування, тому пропонується підхід за аналогією з ПГГ. ТП потрібно розглядати як частину лікування пацієнтів з декомпенсацією, як і будь-якого наведеного ускладнення.

### Рекомендації

- НСББ і препарати заліза та/або переливання крові, за наявності показань, рекомендуються в якості терапії першої лінії при хронічній кровотечі з ПГГ (**I;1**).
- У пацієнтів із залежною від переливання ПГГ, якщо лікування НСББ не є ефективним або погано переносимим, можна використовувати розміщення покритого ТВПШ за умови відсутності протипоказань (**II-3;2**).
- Гостру ПГГ кровотечу можна лікувати аналогами соматостатину або терліпресином, проте підтверджуючі дані обмежені (**I;2**).

### Коментар робочої групи

*Джерело - Kichloo A, Solanki D, Singh J, Dahiya DS, Lal D, Haq KF, Aljadah M, Gandhi D, Solanki S, Khan HMA. Gastric Antral Vascular Ectasia: Trends of Hospitalizations, Biodemographic Characteristics, and Outcomes With Watermelon Stomach. Gastroenterology Res. 2021 Apr;14(2):104-111. doi: 10.14740/gr1380.*

*GAVE-синдром. Безсимптомні та некровоточиві зміни: не потребують лікування.*

*Симптомні зміни в основному лікуються ендоскопічними методами — найчастіше виконується термічна абляція із застосуванням аргон-плазмової коагуляції (зазвичай необхідно провести кілька процедур з інтервалом у кілька*

тижнів). Зменшення кровотечі та потреби у проведенні гемотрансфузій досягається у 50-80% випадків. У зв'язку із високим ризиком рецидиву кровотечі рекомендується проводити щорічні контрольні дослідження та, у разі потреби, повторні ендоскопічні процедури. При неефективності ендоскопічного лікування потрібно зважити доцільність застосування гормональної терапії естроген-прогестероновими препаратами або аналогами соматостатину (октреотид). Інші лікарські засоби, що застосовуються: талідомід, антагоністи серотоніну, транексамова кислота, глюкокортикостероїди та циклофосфамід (дані про ефективність обмежені). При значній обширності змін та неефективності ендоскопічного і фармакологічного лікування потрібно зважити доцільність хірургічного лікування (антректомія).

Симптоматичне лікування: поповнення дефіциту заліза та, у разі необхідності, гемотрансфузії.

### Варикозне розширення вен шлунка

З метою стратифікації ризику та лікування варикозного розширення вен шлунка найчастіше використовується класифікація Sarin (Таблиця 6)<sup>229</sup>. ВРВ шлунка присутнє у близько 20% пацієнтів з цирозом.

**Таблиця 6. Класифікація, поширеність і ризик кровотечі з ВРВ шлунка**

Тип	Визначення	Відносна частота	Загальний ризик кровотечі без лікування
GOV 1	Розширення OV нижче кардії в малу кривизну	70%	28%
GOV 2	Розширення OV нижче кардії в дно	21%	55%
IGV 1	Ізольовані ВРВ в дні шлунка	7%	78%
IGV 2	Ізольовані ВРВ в інших частинах шлунка	2%	9%

GOV, варикозні розширення вен шлунка та стравоходу; IGV, ізольовані варикозні розширення вен шлунка; OV, варикозні розширення вен стравоходу.

Варикозні розширення вен шлунка та стравоходу 1 типу, які є найпоширенішими (75% випадків ВРВ шлунка), є варикозними розширеннями вен стравоходу, що поширюються нижче кардії до малої кривизни і, за відсутності спеціальних досліджень, зазвичай лікуються відповідно до рекомендацій щодо варикозного розширення вен стравоходу<sup>168</sup>. ВРВ кардії і дна (ВРВ шлунка та стравоходу 2 типу, а також ізольовані ВРВ шлунка 1 типу) кровоточать з меншою частотою. Однак, кровотеча з ВРВ кардії та дна часто є більш серйозною, її важче зупинити, також вона демонструє вищий ризик повторної кровотечі та смертності (до 45%) порівняно з ВРВ стравоходу<sup>229</sup>. ВРВ кардії та дна частіше зустрічаються у пацієнтів із тромбозом вісцеральних вен,

який слід досліджувати за допомогою діагностичної візуалізації. Докази на підтримку рекомендацій щодо лікування ВК шлунка набагато менш надійні, ніж для ВРВ стравоходу. Що стосується первинної профілактики кровотечі з ВРВ шлунка, єдине рандомізоване дослідження висловило припущення, що ін'єкція ціаноакрилату може бути більш ефективною, ніж НСББ, у запобіганні першій кровотечі у пацієнтів із великим ВРВ кардії та дна, хоча виживаність була схожою в обох групах<sup>230</sup>. В свою чергу, в останньому консенсусі BAVENO зроблено висновок щодо необхідності подальших досліджень для оцінки співвідношення ризик/користь від використання ціаноакрилату в цьому випадку, перш ніж можна буде розробити офіційну рекомендацію, а поки в якості первинного підходу запропоновано застосування НСББ<sup>168</sup>. Гостра кровотеча з ВРВ шлунка медикаментозно лікується за аналогією з кровотечею з ВРВ стравоходу. Однак, терапія ін'єкцією ціаноакрилату («клею») може бути кращим варіантом при ендоскопічному гемостазі<sup>231</sup>. Хоча її ефективність така ж, як і EBL при початковому гемостазі, частота повторних кровотеч є значно нижчою<sup>232</sup>. ТВПШ з додатковою емболізацією колатералей або без неї, є однаково ефективним при ВК шлунка та стравоходу для зупинки гострих і профілактики повторних кровотеч<sup>233</sup>. У випадку масивної кровотечі балонна тампонада за допомогою трубки Лінтона-Нахласа може служити мостом до інших методів лікування. Що стосується вторинної профілактики, в одному РКД повторна ін'єкція ціаноакрилату була кращою, ніж НСББ, для запобігання повторній кровотечі з ВРВ кардії та дна<sup>232</sup>, тоді як доповнення ціаноакрилату НСББ не покращило результати, досягнуті з застосуванням лише клею, в іншому РКД<sup>234</sup>. Ще одне дослідження, в якому порівнювали ТВПШ з ін'єкцією клею, показало більшу ефективність ТВПШ у запобіганні повторній кровотечі з ВРВ шлунка, з однаковою виживаністю та частотою виникнення ускладнень в обох групах<sup>235</sup>. Потрібно ретельно розглянути варіант раннього ТВПШ, особливо при ВРВ кардії та дна, враховуючи високу частоту повторної кровотечі, за умови, що пацієнт є відповідним кандидатом для такої процедури. В якості альтернативи можна розглянути балонно-оклюзійну ретроградну трансвенозну облітерацію (BRTO). Ця інвазивна радіологічна процедура дає змогу лікувати ВРВ дна, пов'язане з великими гастро/спленоренальними колатераліями, що має теоретичну перевагу перед ТВПШ, оскільки не відводить портальний приплив крові з печінки. Однак, не існує жодних рандомізованих досліджень, які б порівнювали BRTO з іншими методами лікування. Доступні кілька варіантів цієї методики, наприклад балонно-оклюзійна антеградна трансвенозна облітерація (BATO)<sup>236</sup>.

#### **Рекомендації**

- НСББ пропонуються для первинної профілактики ВК з ВРВ шлунка та стравоходу 2 типу або ізольованого варикозного розширення вен шлунка 1 типу (III;2).
- Первинна профілактика варикозного розширення вен шлунка та стравоходу 1 типу дотримується рекомендацій щодо варикозного розширення вен стравоходу (III;2).

- Гостра ВК шлунка має лікуватися медикаментозно по аналогії з ВК стравоходу (I;1). Ціаноакрилат є рекомендованим ендоскопічним гемостатичним препаратом для лікуванням ВРВ кардії та дна (варикозне розширення вен шлунка та стравоходу 2 типу або ізольоване варикозне розширення вен шлунка 1 типу) (I;2).
- ТВПШ з потенційною емболізацією ефективно зупиняє кровотечу та запобігає повторній кровотечі при ВК дна (варикозне розширення вен шлунка та стравоходу 2 типу або ізольоване варикозне розширення вен шлунка 1 типу), і його потрібно розглянути у відповідних кандидатів (II-2;1).
- Для лікування кровотечі з ВРВ дна, пов'язаної з великими гастро/спленоренальними колатераліями, також можна використовувати селективну емболізацію (BRTO/ВАТО), хоча є потреба в додаткових даних (III; 2).

***Baveno VII—renewing consensus in portal hypertension. De Franchis R. et al., 2022***

Ендоскопічна терапія із застосуванням тканинних клеїв (наприклад, N-бутил-ціаноакрилат/тромбін) рекомендована при гострій кровотечі з ізольованих ВРВ шлунка (A.1) та шлунково-стравохідних варикозних вен 2-го типу, які поширюються за межі кардії. (D.2) (Без змін) Ендоскопічна терапія (аргоноплазмова коагуляція, радіочастотна абляція або бандажне лігування при ППГ та ектазії судин антрального відділу шлунка) може застосовуватися для місцевого лікування кровотечі з ППГ. (C.2) (Нове).

Ендоскопічне варикозне лігування або тканинний клей можна застосовувати при кровотечах із шлунково-стравохідних варикозних вен 1 типу. (D.1) (Без змін).

***Коментар робочої групи:*** ендоскопічна терапія із застосуванням тканинних клеїв в Україні не застосовується. Ендоскопічне варикозне лігування (ЕВЛ) при гострих кровотечах може виконуватись тільки при наявності спеціальних кліпс, що призначені саме для цього.

На основі сучасних доказів гемостатичний порошок не може бути рекомендований як засіб першої лінії ендоскопічної терапії ГВК. (D.1) (Нове).

У пацієнтів з розширеними шлунково-стравохідними варикозними венами типу 2 (GOV2), ізольованими варикозними вузлами шлунка 1 типу та ектопічними варикозними вузлами BRTO може розглядатися як альтернатива ендоскопічному лікуванню або TIPS, якщо це можливо (тип і діаметр шунта) і є локальний досвід, оскільки було доведено, що це безпечно і ефективно. (D.2) (Нове). У пацієнтів з ектопічними варикозними вузлами слід розглянути можливість ендоваскулярного або ендоскопічного лікування. (D.1) (Нове). TIPS можна комбінувати з емболізацією для контролю кровотечі або зменшення ризику рецидиву варикозної кровотечі з шлункових або ектопічних варикозних



вен, особливо у випадках, коли, незважаючи на зниження градієнта портосистемного тиску, портальний потік залишається спрямованим у колатералі. (D.2) (Нове).

### **Гостра варикозна кровотеча. Узагальнення**

Метою реанімації є збереження перфузії тканин. Для відновлення та підтримання гемодинамічної стабільності потрібно розпочати відновлення об'єму. (D.2) (Без змін). Переливання еритроцитарної маси потрібно проводити консервативно, з цільовим рівнем гемоглобіну в межах 7-8 г/дл (70-80 г/л), хоча політика переливання для окремих пацієнтів повинна також враховувати інші фактори, такі як серцево-судинні розлади, вік, гемодинамічний статус та триваючу кровотечу. (A.1) (Без змін).

Інтубація рекомендована перед ендоскопією пацієнтам зі зміненою свідомістю та пацієнтам з активним блюванням кров'ю. (D.1) (Нове). Екстубація повинна бути виконана якомога швидше після ендоскопії. (D.2) (Нове).

При підозрі на варикозну кровотечу вазоактивні препарати (терліпресин, соматостатин, октреотид) потрібно призначати якомога швидше і продовжувати їх використання протягом 2-5 днів. (A.1) (Змінено). У пацієнтів, які приймають терліпресин, описана гіпонатріємія, особливо у пацієнтів зі збереженою функцією печінки. Тому потрібно контролювати рівень натрію. (B.1) (Без змін).

Антибіотикопрфілактика є невід'ємною частиною терапії пацієнтів з цирозом печінки, які страждають на кровотечу з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, і її слід розпочинати з моменту госпіталізації. (A.1) (Без змін).

Ризик бактеріальної інфекції та смертності у пацієнтів з цирозом печінки Чайлд-П'ю А дуже низький, але все ще необхідні додаткові проспективні дослідження, щоб оцінити, чи можна уникнути антибіотикопрфілактики в цій підгрупі пацієнтів. (B.2) (Без змін).

Внутрішньовенне введення цефтриаксону 1 г/24 години слід розглядати у пацієнтів з прогресуючим цирозом печінки (A.1) в умовах стаціонару з високою поширеністю хінолон-резистентних бактеріальних інфекцій та у пацієнтів, які раніше отримували прфілактику хінолонами, і завжди має відповідати місцевим даним резистентності та антимікробній політиці. (D.2) (Змінено).

Мальнутриція підвищує ризик несприятливих наслідків у пацієнтів з цирозом печінки та ГВК, тому пероральне харчування потрібно розпочинати якомога швидше. (D.2) (Нове).

Маніпуляції з дихальними шляхами, включаючи використання назогастрального зонду, потрібно проводити з обережністю через ризик розвитку легеневої інфекції. (D.2) (Нове).

Прийом інгібіторів протонної помпи, розпочатий перед ендоскопією, слід відмінити одразу після процедури, якщо немає суворих показань для його продовження. (D.2) (Нове).

Шеститижнева смертність повинна бути первинною кінцевою точкою в дослідженнях з лікування ГВК. (D.1) (Без змін).

П'ятиденна невдача лікування визначається або відсутністю контролю кровотечі, або повторною кровотечею протягом перших 5 днів. (D.1) (Змінено).

Клас С за Чайлд-П'ю, оцінка за оновленою MELD та нездатність досягти первинного гемостазу - це змінні, які найбільш послідовно визначають 6-тижневу смертність. (B.2) (Без змін).

Наразі найбільш поширеними системами оцінки тяжкості є шкали Чайлд-П'ю та MELD. (D.2) (Без змін).

Після проведення гемодинамічної ресусcitaції пацієнтам з підозрою на ГВК потрібно виконати верхню ендоскопію впродовж 12 год після госпіталізації (B.1). Якщо стан пацієнта нестабільний, ендоскопію потрібно виконати якомога швидше, як тільки це можливо з урахуванням безпеки. (D.1) (Змінено).

Рекомендується наявність чергового гастроінтестинального лікаря-ендоскопіста, який володіє навичками ендоскопічного гемостазу, та чергового допоміжного персоналу з технічними знаннями щодо використання ендоскопічних пристроїв, що дозволяє проводити ендоскопію в режимі 24/7. Стажери, які виконують процедуру, завжди повинні перебувати під ретельним наглядом гастроінтестинального лікаря-ендоскопіста. (D.1) (Змінено).

За відсутності протипоказань (подовження інтервалу QT) слід розглянути можливість передендоскопічної інфузії еритроміцину (250 мг в/в за 30-120 хвилин до ендоскопії). (B.1) (Без змін).

Пацієнти з ГВК повинні перебувати у відділеннях інтенсивної терапії або у відділеннях Intermediate Care Unit. (D.1) (Без змін).

Лігування є рекомендованою формою ендоскопічної терапії гострої варикозної кровотечі стравоходу. (A.1) (Без змін).

Усім пацієнтам з ГВК слід виконати візуалізацію черевної порожнини, бажано з контрастним підсиленням (КТ або МРТ), з метою виключення тромбозу спланхнічних вен, ГЦК, картування портосистемних колатералей та визначення тактики лікування. (D.1) (Нове).

Превентивна TIPS з використанням стентів, покритих політетрафторетиленом (ПТФЕ), протягом 72 год (в ідеалі <24 год) показана пацієнтам з кровотечею з ВРВ стравоходу та типу 1/2 шлунково-стравохідних ВРВ, які відповідають будь-якому з наступних критеріїв: клас С за Чайлд-П'ю <14 балів або клас В за Чайлд-П'ю >7 балів з активною кровотечею під час первинної ендоскопії або HVPG >20 мм рт.ст. під час кровотечі. (A.1) (Змінено).

У пацієнтів, які відповідають критеріям превентивного TIPS, ACLF, ПЕ при надходженні та гіпербілірубінемія при надходженні не повинні вважатися протипоказаннями. (B.1) (Нове).

При рефрактерній варикозній кровотечі балонна тампонада або саморозширювані металеві стенти (SEMS) повинні використовуватися як проміжна терапія до більш точного лікування, такого як TIPS, покриті ПТФЕ. SEMS є настільки ж ефективними, як і балонна тампонада, і є більш безпечним варіантом. (B.1) (Змінено).

Неможливість контролю варикозної кровотечі, незважаючи на комбіновану фармакологічну та ендоскопічну терапію, найкраще контролюється терапією порятунку за допомогою TIPS, покритих ПТФЕ. (B.1) (Змінено). TIPS може бути безрезультатною у пацієнтів з цирозом печінки за Чайлд-П'ю  $\geq 14$  або з

показником за шкалою MELD  $>30$  і лактатом  $>12$  ммоль/л, якщо тільки трансплантація печінки не передбачається в найближчій перспективі. (B.1). Рішення про проведення TIPS у таких пацієнтів повинно прийматися індивідуально в кожному конкретному випадку. (D.1) (Нове).

У пацієнтів з ГВК напад ПЕ слід лікувати лактулозою (перорально або у клізмах). (D.1) (Нове). У пацієнтів з ГВК швидке видалення крові зі шлунково-кишкового тракту (лактулоза перорально або клізма) повинно використовуватися для запобігання ПЕ. (B.1) (Нове).

Метою лікування варикозної кровотечі, зумовленої портальною гіпертензією, має бути зниження портального тиску, а не корекція порушень коагуляції. (B.1) (Нове). Традиційні коагуляційні тести, зокрема протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення (ПЧ/INR) та активований частковий тромбoplastиновий час не точно відображають стан коагуляції з прогресуючими захворюваннями печінки. (B.1) (Змінено). Немає доказів того, що рівень тромбоцитів і фібриногену під час епізоду ГВК корелює з ризиком нездатності зупинити кровотечу або повторної кровотечі. Однак у разі неможливості зупинки кровотечі, рішення про корекцію порушень гемостазу потрібно розглядати в кожному конкретному випадку окремо. (D.2) (Нове).

При епізоді ГВК не рекомендується переливання свіжозамороженої плазми, оскільки це не коригує коагулопатію і може призвести до об'ємного перевантаження та погіршення портальної гіпертензії. (B.1) (Нове). Рекombінантний фактор VIIa та транексамова кислота не рекомендовані при ГВК. (A.1) (Нове).

У пацієнтів з ГВК, які приймають антикоагулянти, їх потрібно тимчасово відмінити, поки кровотеча не буде під контролем. Тривалість припинення прийому антикоагулянтів слід визначати індивідуально, виходячи з вагомості показань до антикоагуляції. (D.2) (Нове).

У пацієнтів з цирозом печінки та тромбозом портальної вени (ТПВ), за можливості, лікування ГВК потрібно проводити відповідно до рекомендацій для пацієнтів без ТПВ. (D.1) (Нове).

### **Тромбоз спланхнічних вен. Етіологічне обстеження**

Для пацієнтів з первинним тромбозом спланхнічних вен за відсутності цирозу печінки рекомендується тісна співпраця з вузькими спеціалістами для проведення повного обстеження, яке враховує протромботичні фактори та системні захворювання. (A.1) (Змінено).

Можуть бути присутніми різні комбінації факторів ризику тромбозу, тому виявлення 1 фактора ризику не є перешкодою для проведення повного обстеження. (A.1) (Нове).

У всіх дорослих пацієнтів слід шукати мієлопроліферативну неоплазію (МПН) шляхом тестування на мутацію V617F JAK2 у периферичній крові. (A.1) (Без змін).

У пацієнтів, у яких не виявляється мутація JAK2 V617F, розгляньте можливість проведення додаткових досліджень на МПН, включаючи мутації

соматичного кальретикуліну та JAK2-exon12, а також секвенування наступного покоління. (A.1) (Змінено).

**Коментар робочої групи:** тестування на мутацію V617F JAK2 у периферичній крові в Україні виконуються обмежено.

У всіх дорослих пацієнтів з первинним тромбозом спланхнічних вен без мутації драйвера МПН слід обговорити з гематологами можливість проведення біопсії кісткового мозку для виключення МПН незалежно від кількості клітин крові. Біопсія кісткового мозку повинна розглядатися, зокрема, у пацієнтів без основних факторів ризику тромбозу. (B.2) (Змінено).

#### **Антикоагуляція та ТПВ при цирозі печінки**

Скринінг на ТПВ рекомендується проводити у всіх пацієнтів, які є потенційними кандидатами на трансплантацію печінки, під час скринінгу на ГЦК. (D.2) (Змінено).

Виникнення ТПВ за наявності ГЦК безпосередньо не вказує на злякисну інвазію в судини, але рекомендується подальша візуалізація (КТ та/або МРТ та/або УЗД з контрастним підсиленням). (D.2) (Змінено).

Антикоагуляція рекомендована пацієнтам з цирозом печінки та (1) нещодавнім (<6 місяців) повністю або частково оклюзійним (>50%) тромбозом стовбура ворітної вени з або без поширення на верхню мезентеріальну вену, або (2) симптоматичним ТПВ, незалежно від поширення, або (3) ТПВ у потенційних кандидатів на трансплантацію печінки незалежно від ступеня оклюзії та поширення. (C.2) (Нове).

У потенційних кандидатів на трансплантацію печінки метою антикоагуляції є запобігання повторному тромбоутворенню або прогресуванню тромбозу для полегшення адекватного портального анастомозу при трансплантації печінки та зниження посттрансплантаційної захворюваності і смертності. (C.1) (Змінено).

Антикоагуляція повинна розглядатися у пацієнтів з цирозом печінки та мінімально оклюзійним (<50%) тромбозом стовбура ворітної вени, який (1) прогресує при короткостроковому спостереженні (1-3 місяці) або (2) компрометує верхню мезентеріальну вену. (C.2) (Нове).

Антикоагуляцію потрібно (1) продовжувати до реканалізації ворітної вени або протягом щонайменше 6 місяців, (2) продовжувати після реканалізації у пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки, та (3) розглядати після реканалізації у всіх інших пацієнтів, збалансувавши переваги запобігання рецидивам та збільшення виживаності з ризиком кровотечі. (C.1) (Нове).

Пацієнти з низькою кількістю тромбоцитів (наприклад, <50x10<sup>9</sup>/л) мають вищий ризик розвитку ТПВ, а також ускладнень кровотеч на фоні антикоагуляції, і їх слід оцінювати в кожному конкретному випадку окремо. (C.2) (Змінено).

TIPS рекомендується пацієнтам з тромбозом стовбура ворітної вени без реканалізації на фоні антикоагулянтів, особливо пацієнтам, які перебувають на обліку для трансплантації печінки. (C.2) (Нове).

Антикоагуляцію бажано починати з назькомолекулярного гепарину (НМГ) і підтримувати або НМГ, або антагоністами вітаміну К, або новими оральними антикоагулянтами (НОАК). Перевагою НМГ є те, що його застосування ґрунтується на достовірних даних. Антагоністи вітаміну К створюють проблеми з моніторингом INR у пацієнтів з цирозом печінки. Перевагами НОАК є те, що вони простіші у застосуванні, але про них є менше даних. (К.І.) (Змінено).

Наявні сьогодні дані свідчать про відсутність серйозних проблем щодо безпеки застосування НОАК у пацієнтів з цирозом печінки класу А за Чайлд-П'ю. Через можливість акумуляції НОАК слід з обережністю застосовувати пацієнтам з цирозом печінки класу В за Чайлд-П'ю, а також пацієнтам з кліренсом креатиніну нижче 30 мл/хв. Застосування НОАК у пацієнтів з цирозом печінки класу С за Чайлд-П'ю не рекомендується поза протоколами досліджень. (В.2) (Нове).

У пацієнтів з цирозом печінки НОАК, ймовірно, мають різні профілі безпеки та ефективності, хоча на даний момент не можна рекомендувати конкретний НОАК у цій ситуації. (D.2) (Нове).

### *EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy, 2022*

#### **Маніфестна печінкова енцефалопатія (ПЕ) у пацієнтів з цирозом печінки**

ПЕ слід кваліфікувати як тип С у пацієнтів з цирозом. Явну ПЕ слід вважати рецидивною, якщо протягом 6 місяців має місце  $\geq 2$  нападів, а персистуючою ПЕ вважається за умови, коли між нападами показники пацієнта не повертаються до вихідного рівня.

Діагностика маніфестної ПЕ зазвичай проста у клінічній практиці. Однак оцінювання та стадіювання є обов'язковими, переважно для моніторингу. Шкали West Haven та Глазго використовуються вже протягом багатьох років.<sup>5,10</sup> Жодного порівняльного аналізу ще не було опубліковано. Шкала West Haven легка у застосуванні у клінічній практиці, принаймні від II ступеня та вище, особливо з її напівкількісними еквівалентами.<sup>2,11</sup> Однак у клінічних умовах вона часто використовується інтуїтивно, що призводить до розбіжностей між спеціалістами у стадіюванні. У пацієнтів з ПЕ та порушенням свідомості, зокрема тих, хто перебуває на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії, для оцінки потрібно додати шкалу ком Глазго.

З точки зору часових рамок, маніфестна ПЕ поділяється на епізодичну, рецидивну (більше одного епізоду протягом періоду 6 місяців) або персистуючу (нейропсихічні показники не повертаються до показників норми/вихідних значень між епізодами).<sup>2</sup> Також існує гостра енцефалопатія (в минулому – термін «ураження головного мозку»), але вона не повинна використовуватися як синонім до ПЕ у пацієнтів із гострою на тлі хронічної печінкової недостатності (LoE 4, сильна рекомендація, консенсус 91%). Оскільки сучасне визначення поняття ПЕ передбачає, що вона *безпосередньо обумовлена, а не лише*

асоціюється із печінковою недостатністю,<sup>2</sup> терміни «ПЕ» та «гостра енцефалопатія» не є взаємозамінними. Гостра енцефалопатія може вважатися ПЕ самостійно або асоційовано з іншими формами енцефалопатії.<sup>14-16</sup> З метою лікувальних цілей важливо лікувати кожну форму гострої енцефалопатії відповідно до її першопричини.<sup>17</sup> На відміну від цього, застосування спрощеного підходу до нейропсихіатричних змін у пацієнтів з печінковою недостатністю<sup>14</sup> може перешкоджати затвердженню результатів клінічних випробувань нових препаратів; тому що не можна очікувати, що препарат буде націлений на велику кількість патофізіологічних процесів та/або буде достовірно протестований в контексті недостовірних діагнозів.

Пацієнти з ПЕ не повинні класифікуватися з урахуванням етіології основного захворювання печінки (LoE 4, сильна рекомендація, консенсус 93%). Однак такі етіологічні фактори, як алкоголь, вірусний гепатит і метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП), можуть впливати на функціонування головного мозку через механізми, відмінні від безпосередньо пов'язаних із печінковою недостатністю.<sup>18-20</sup> Більше того, такі фактори як діабет та вік, можуть підвищити ризик розвитку ПЕ. Алкоголь сам по собі є нейротоксичним, що ускладнює розрізнення його внеску в етіологію або дисфункцію печінки. Аналогічно, МАЖХП стає найбільш поширеною причиною цирозу, і такі пацієнти можуть демонструвати порушення нейрокогнітивних функцій та мати менший об'єм головного мозку навіть на нециротичних стадіях.<sup>21</sup> У деяких пацієнтів з МАЖХП можлива гіперамоніємія та астроцитарна й мікрогліальна активація за відсутності цирозу.<sup>21-25</sup> При вірусному гепатиті, психоневрологічні прояви, про які повідомляють пацієнти, зокрема депресія або втрата уваги, не залежать від ступеня тяжкості захворювання. Зміни, що виявляються під час візуалізаційних досліджень головного мозку, відрізняються від інших змін, обумовлених іншими етіологічними причинами, через можливу реплікацію вірусу в ендотеліальних клітинах, астроглії та мікроглії, викликаючи в свою чергу нервові запалення.<sup>26</sup> Отже, етіологія, ймовірно, не впливає на функціонування головного мозку разом із лікарськими засобами, віком і супутніми захворюваннями, а диференціальна діагностика стає непростим завданням. Тим не менш, при багатофакторному аналізі етіологічна причина не виявила себе незалежною змінною у прогнозуванні ризику маніфестної ПЕ в більшості досліджень.<sup>27</sup>

**Коментар робочої групи:** метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) за сучасною класифікацією називається стеатотична хвороба печінки.

У пацієнтів із підозрою на ПЕ альтернативні або додаткові причини нейропсихіатричних порушень повинні бути ідентифіковані з метою покращення прогностичної точності та результатів лікування (LoE 4, сильна рекомендація, консенсус 100%). Пацієнти з підозрою на печінкову енцефалопатію повинні пройти таке ж стандартизоване діагностичне оцінювання

як і будь-які інші пацієнти зі зміненою свідомістю. Це підкреслюється наявністю позапечінкових причин гострої енцефалопатії у 22% пацієнтів із захворюваннями печінки та підозрою на ПЕ.<sup>28</sup> Серед цих причин: інфекційні захворювання (інфекції сечовивідних шляхів, пневмонія), порушення перфузії (інсульт, інфаркт міокарда), інші неврологічні причини (субдуральна гематома) та деякі інші. Діагностичне обстеження може включати аналізи крові на глюкозу, електроліти, на маркери запалення (наприклад, С-реактивний протеїн), загальний аналіз крові, аналіз на рівень алкоголю та аміаку в крові, визначення тиреотропного гормону, візуалізацію головного мозку, а також скринінг на психоактивні речовини, люмбальну пункцію для виключення менінгіту або енцефаліту, а також електроенцефалограму для виключення несудомних нападів. Потрібно враховувати супутні розлади, які можуть проявлятися у вигляді симптомів, характерних для ПЕ, а також фактори, що здатні провокувати виникнення ПЕ. Супутніми розладами, які слід враховувати, є інфекції, гіпонатріємія, порушення функції нирок, гіпо- або гіперглікемія, зловживання алкоголем або наркотиками, внутрішньочерепна кровотеча, дефіцит тіаміну, недоїдання або гіпотиреоз, як повідомлялося.<sup>29-31</sup> Диференціальний діагноз є ще важливішим у контексті поганої або часткової відповіді на терапію ПЕ.

У пацієнтів з делірієм/енцефалопатією та захворюванням печінки слід проводити визначення рівня аміаку в плазмі крові, оскільки нормальні значення цього показника викликають сумніви стосовно діагнозу ПЕ (LoE 4, сильна рекомендація, консенсус 95%). У цієї категорії пацієнтів візуалізаційне обстеження головного мозку за допомогою КТ або МРТ слід проводити у разі діагностичних сумнівів або відсутності відповіді на лікування (LoE 5, сильна рекомендація, консенсус 96%). Проте жодна візуалізація головного мозку не доводить діагноз ПЕ (LoE 4, консенсус 96%).

#### *Лікування печінкової енцефалопатії*

У пацієнтів із печінковою недостатністю та маніфестною ПЕ альбуміновий діаліз полегшує перебіг ПЕ і може бути розглянутий. Однак його вплив на прогноз є невизначеним і рекомендоване подальше дослідження (LoE 2, консенсус 77%).

У пацієнтів з ПЕ слід вжити всіх заходів для контролю прогресування основного захворювання печінки (LoE 4, сильна рекомендація, консенсус 100%). Усі класичні ознаки декомпенсації цирозу печінки, включаючи ПЕ, індивідуально та адитивно пов'язані з підвищеною смертністю, хоча зв'язок є найсильнішим саме з ПЕ.<sup>86</sup>

Пацієнти з маніфестною ПЕ 3 та 4 ступеня мають ризик аспірації та повинні знаходитись на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. Жоден маркер не може ідентифікувати пацієнтів, які отримують вигоду від лікування у відділенні інтенсивної терапії, таке рішення залежить від клінічної оцінки (LoE 4, сильна рекомендація, консенсус 96%).

Пацієнтів з рецидивуючою або персистуючою ПЕ слід розглядати як кандидатів для трансплантації печінки, а перший епізод маніфестної ПЕ повинен

обумовлювати скерування до центру трансплантації для евалюації (LoE 5, сильна рекомендація, консенсус 85%).

Лактулоза рекомендується в якості вторинної профілактики після першого епізоду маніфестної ПЕ, і її слід титрувати до досягнення 2-3 випорожнень на добу (LoE 1, сильна рекомендація, консенсус 96%).

Рифаксимін в якості допоміжного засобу до лактулози рекомендується застосовувати в якості вторинної профілактики після  $\geq 1$  додаткового епізоду явної ПЕ в межах 6 місяців після першого епізоду (LoE 2, сильна рекомендація, консенсус 92%). У пацієнтів з цирозом і попередніми епізодами явної ПЕ рифаксимін можна розглядати для профілактики ПЕ перед нетерміновим встановленням TIPS. Дисахариди, що не всмоктуються, в якості монотерапії або в комбінації, варті подальшого дослідження в цьому контексті (LoE 2, сильна рекомендація, консенсус 82%).

У пацієнтів з маніфестною ПЕ в анамнезі з покращенням функції печінки та харчового статусу, в яких провокуючі фактори перебували під контролем, можливість припинення анти-ПЕ терапії слід розглядати в індивідуальному порядку (LoE 5, слабка рекомендація, консенсус 77%). У пацієнтів з ПЕ не рекомендується рутинне застосування добавок із цинком (LoE 2, сильна рекомендація, консенсус 95%). Пацієнти з ПЕ, у яких є ознаки або підозра на наявність вітамінної/мікроелементної недостатності, мають отримати терапевтичну корекцію останніх, оскільки вони можуть ускладнювати перебіг ПЕ (LoE 4, слабка рекомендація, консенсус 88%). У пацієнтів з рецидивуючою/персистуючою ПЕ можна розглянути можливість заміни тваринного білка рослинним та молочним за умови, що загальне споживання білка не порушується і розглядається питання його переносимості пацієнтом (LoE 4, слабка рекомендація, консенсус 83%).

Облітерація доступних порто-системних шунтів у пацієнтів із цирозом та з рецидивуючою або постійною ПЕ (незважаючи на адекватне лікування) може розглядатися для стабільних пацієнтів з оцінкою  $< 11$  за шкалою MELD (LoE 4, слабка рекомендація, консенсус 100%).

**Коментар робочої групи:** У клінічній практиці широко використовуються комплексні критерії (шкали Child Turcotte Pugh та MELD). У практичному застосуванні зручніша спрощена класифікація MELD. Шкала Child Pugh, незважаючи на широку поширеність, зберігає певну частку суб'єктивізму при оцінці таких показників, як асцит та енцефалопатія. У зв'язку з цим M. Malinchoc та співавт. (2000) було запропоновано скорингова система MELD (Model for End Stage Liver Disease). Ця шкала використовується для класифікації пацієнтів при трансплантації печінки (ТП).

Пацієнти з термінальною стадією захворювання печінки та рецидивуючою або стійкою ПЕ, які не відповідають на інші види лікування, повинні пройти оцінку на предмет трансплантації печінки (LoE 4, сильна рекомендація, консенсус 100%). У пацієнтів з печінковою мієлопатією потрібно розглянути



можливість трансплантації печінки якомога швидше, оскільки немає іншого варіанту лікування (LoE 4, сильна рекомендація, консенсус 94%).

У пацієнтів з паркінсонізмом, пов'язаним з цирозом, потрібно тестувати терапію дофамінергічними препаратами (LoE 2, сильна рекомендація, консенсус 95%).

У пацієнтів з рецидивуючою/персистуючою ПЕ трансплантація фекальної мікробіоти зазвичай не рекомендується як терапевтичний варіант, але її валідація у великих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях, розрахованих на досягнення клінічних результатів, є виправданою (LoE 2, слабка рекомендація, консенсус 93%).

### ***EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, 2018***

#### **Бактеріальні інфекції**

Ризик бактеріальної інфекції при цирозі зумовлений багатьма факторами, зокрема дисфункцією печінки, портосистемним шунтуванням, дисбактеріозом кишківника, підвищеною БТ, дисфункцією імунної системи на фоні цирозу<sup>237,238</sup>, а також генетичними факторами. Цей імунний дефект сприяє БТ, спричиненій підвищеною кишковою проникністю та надмірним ростом кишкових бактерій, що спостерігається при цирозі<sup>239</sup>. Генетичні дефекти імунної системи можуть сприяти високому ризику бактеріальних інфекцій при цирозі, зокрема СБП. Пацієнти з цирозом, які є носіями модифікацій NOD2, пов'язаних із порушенням розпізнавання бактеріального продукту мураміл-дипептиду, мають вищий ризик виникнення СБП і зменшений час виживаності<sup>240</sup>.

#### **Спонтанний бактеріальний перитоніт**

##### *Визначення*

СБП визначається як бактеріальна інфекція асцитичної рідини без будь-якого внутрішньочеревного джерела інфекції, яке піддається хірургічному лікуванню. СБП є дуже поширеним серед пацієнтів на цироз та асцит<sup>241,242</sup>. На момент першого опису цього стану смертність від нього перевищувала 90%, але за допомогою ранньої діагностики та лікування її було знижено приблизно до 20%<sup>243</sup>.

##### *Діагностика*

Діагностика СБП базується на діагностичному парацентезі<sup>33,244</sup>. Усі пацієнти з цирозом та асцитом піддаються ризику виникнення СБП, а рівень поширеності СБП складає 1,5-3,5% серед амбулаторних пацієнтів і ~10% серед стаціонарних пацієнтів<sup>245</sup>. Половина епізодів СБП присутня під час направлення на госпіталізацію, решта – під час госпіталізації<sup>33</sup>. Пацієнти зі СБП можуть мати одне з наступного<sup>33</sup>: 1) місцеві симптоми та/або ознаки перитоніту: біль у животі, чутливість в області живота, блювання, діарея, кишкова непрохідність; 2) ознаки системного запалення: гіпер- або гіпотермія, озноб, зміна кількості лейкоцитів, тахікардія та/або тахіпноє; 3) погіршення функції печінки; 4) печінкову енцефалопатію; 5) шок; 6) ниркову недостатність; та, 7) ШКК.

Однак, важливо зазначити, що СБП може бути безсимптомним, особливо в амбулаторних пацієнтів<sup>245</sup>. В обсерваційному дослідженні за участю 239 пацієнтів зі СБП відстрочений діагностичний парацентез (>12 годин після госпіталізації) був пов'язаний із збільшенням смертності у 2,7 рази<sup>246</sup>. Перитонеальна інфекція викликає запальну реакцію, що призводить до збільшення кількості нейтрофілів в асцитичній рідині. Незважаючи на використання чутливих методів, посів асцитичної рідини є негативним у 60% пацієнтів із клінічними проявами, що вказують на СБП, і підвищену кількість нейтрофілів в асцитичній рідині<sup>33</sup>. Золотим стандартом підрахунку кількості нейтрофілів в асцитичній рідині є ручна мікроскопія, але вона є трудозатратною та пов'язана з варіабельністю результатів у різних дослідників, часом і витратами. В більшості місць її було замінено автоматичним підрахунком на основі проточної цитометрії для підрахунку та диференціації клітин. Документально підтверджено, що цей метод має високу лінійність з ручною мікроскопією, а отже, чутливість і специфічність, близьку до 100%<sup>247,248</sup>. Найбільша чутливість для діагностики СБП досягається при граничній кількості нейтрофілів 250/мм<sup>3</sup>, хоча найбільша специфічність досягається при граничній кількості нейтрофілів 500/мм<sup>3</sup><sup>33</sup>. Для швидкої діагностики СБП не рекомендується використовувати смужки з реактивами<sup>249</sup>. Хоча присутність бактеріальної ДНК в плазмі та/або асцитичній рідині пов'язується з порушенням функції кровообігу<sup>250</sup>, є недостатньо даних на користь її використання в клінічній практиці<sup>251</sup>. Посів асцитичної рідини є необхідним для призначення антибіотикотерапії. Пацієнти з кількістю нейтрофілів в асцитичній рідині  $\geq 250$  клітин/мм<sup>3</sup> і негативним результатом посіву мають культурально-негативний СБП<sup>252</sup>. Його клінічна картина схожа з клінічною картиною пацієнтів з культурально-позитивним СБП, і лікується аналогічно. Деякі пацієнти мають «бактерасцит», при якому посіви позитивні, але кількість нейтрофілів в асцитичній рідині в нормі (<250/мм<sup>3</sup>)<sup>33</sup>. У деяких пацієнтів бактерасцит є результатом вторинної бактеріальної колонізації асцитичної рідини внаслідок позачеревної інфекції. Ці пацієнти зазвичай мають загальні симптоми та ознаки інфекції. У інших пацієнтів бактерасцит з'являється внаслідок спонтанної колонізації асцитичної рідини та може протікати як без клінічних симптомів, так і спричиняти абдомінальний біль або лихоманку. Водночас коли у деяких пацієнтів, особливо тих, у кого немає симптомів, бактерасцит є тимчасовою та спонтанно зворотною колонізацією асцитичної рідини, то у інших пацієнтів, переважно тих, у кого присутні симптоми, бактерасцит може являти собою перший крок у розвитку СБП<sup>33</sup>. Спонтанний грибковий перитоніт є рідкісним станом, менш розпізнаним і вивченим ускладненням, яке виникає в <5% випадків, але дані спостережень свідчать про гірший прогноз<sup>253</sup>.

#### *Спонтанна бактеріальна емпієма плеври*

Інфекція вже існуючого гідротораксу, відома як спонтанна бактеріальна емпієма плеври (СБЕП), зустрічається рідко. В одному дослідженні, в ході якого протягом чотирьох років спостерігали за 3390 пацієнтами з цирозом, СБЕП спостерігалася у 2,4% від загальної популяції і 16% пацієнтів із наявним

гідротораксом, а пов'язана з нею смертність становила 38%<sup>254</sup>. Діагностика базується на аналізі плевральної рідини, отриманої за допомогою діагностичного торакоцентезу. В найбільшому обсерваційному дослідженні, опублікованому на даний момент, діагноз СБЕП встановлювався, коли аналіз плевральної рідини показував позитивний результат посіву та понад 250 нейтрофілів/мм<sup>3</sup> або негативний результат посіву та більше 500 нейтрофілів/мм<sup>3</sup>, за відсутності інфекції легень<sup>255</sup>. Посів плевральної рідини у флаконах для посіву крові був позитивним у 75% випадків<sup>255</sup>. СБЕП була пов'язана зі СБП в ~50% випадків<sup>255</sup>.

#### *Вторинний бактеріальний перитоніт*

У невеликої частини (~5%) пацієнтів з цирозом через перфорацію або запалення внутрішньочеревного органу може розвинутися перитоніт – стан, відомий як вторинний бактеріальний перитоніт<sup>256</sup>. Важливо відрізнити цей стан від СБП. Вторинний бактеріальний перитоніт слід запідозрити у пацієнтів з локалізованими абдомінальними симптомами чи ознаками, наявністю багатьох мікроорганізмів в посіві асцитичної рідини, дуже високою кількістю нейтрофілів та/або високою концентрацією білка в асцитичній рідині, або у пацієнтів з неадекватною відповіддю на терапію<sup>256</sup>. Пацієнти з підозрою на вторинний бактеріальний перитоніт терміново повинні пройти комп'ютерну томографію (КТ) і бути готовими до хірургічного втручання.

#### **Рекомендації**

- Усім пацієнтам з цирозом і асцитом при направленні на госпіталізацію необхідно негайно виконати діагностичний парацентез щоб виключити СБП. Діагностичний парацентез також потрібно проводити пацієнтам із ШКК, шоком, лихоманкою або іншими ознаками системного запалення, ШК симптомами, а також пацієнтам із погіршенням функції печінки та/або нирок та ПЕ (II-2;1).

- Діагностика СБП базується на кількості нейтрофілів в асцитичній рідині >250/мм<sup>3</sup> (II-2;1). Кількість нейтрофілів визначається за допомогою мікроскопії, але її можна замінити автоматизованим підрахунком на основі проточної цитометрії. Використання смужок з реактивом не має переконливих доказів на користь їх застосування в рутинній практиці (II-2;1).

- Хоча позитивний результат посіву асцитичної рідини не є обов'язковою умовою для діагностики СБП, посів потрібно проводити для призначення антибіотикотерапії (II-2;1).

- Перед початком лікування антибіотиками всім пацієнтам із підозрою на СБП потрібно виконати посів крові (II-2;1).

- Пацієнти з бактерасцитом (кількість нейтрофілів менше 250/мм<sup>3</sup>, але позитивний посів на бактерії) з ознаками системного запалення або інфекції повинні лікуватися антибіотиками (II-2;1). В іншому випадку пацієнту потрібно пройти другий парацентез. Якщо результати посіву знову виявляються позитивними, незалежно від кількості нейтрофілів, пацієнта потрібно лікувати (III;1).

- Діагностика спонтанної бактеріальної емпієми плеври має базуватися на позитивному посіві плевральної рідини та підвищеній кількості

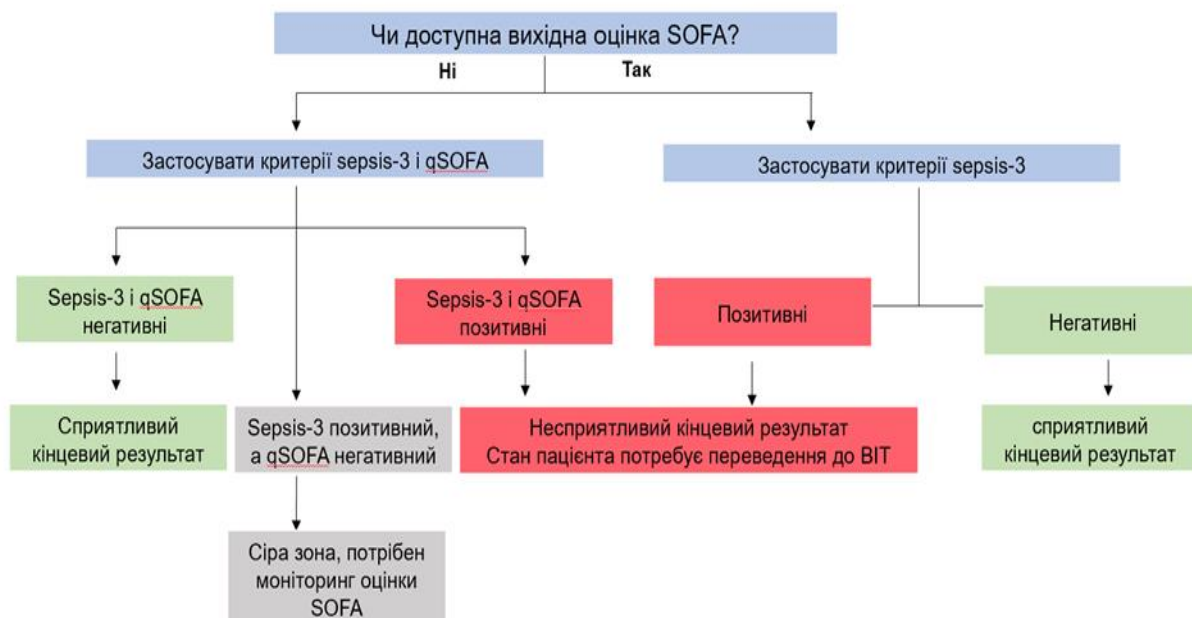
нейтрофілів  $>250/\text{мм}^3$  або негативному посіві плевральної рідини та кількості нейтрофілів  $>500/\text{мм}^3$  за відсутності пневмонії (II-2;1).

- Вторинний бактеріальний перитоніт потрібно запідозрити у випадку виявлення множинних мікроорганізмів в посіві асцитичної рідини, дуже високої кількості нейтрофілів та/або високої концентрації білка в асцитичній рідині, або у пацієнтів з неадекватною відповіддю на терапію. Пацієнти з підозрою на вторинний бактеріальний перитоніт повинні пройти негайне обстеження на КТ та бути готовими до хірургічного втручання (III,1).

*Лікування спонтанного бактеріального перитоніту*

Емпірична антибіотикотерапія. Емпірична антибіотикотерапія має бути розпочата негайно після встановлення діагнозу СБП<sup>33</sup>. В якості емпіричної терапії не слід застосовувати потенційно нефротоксичні антибіотики (напр., аміноглікозиди)<sup>76</sup>. В 1990-х роках цефотаксим – цефалоспорин третього покоління - широко досліджувався у пацієнтів зі СБП, оскільки на той час його дія охоплювала більшість збудників, а також через його високі концентрації в асцитичній рідині під час терапії<sup>1,33</sup>. Інфекцію було усунено у 77-98% пацієнтів. Доза 4 г/день є такою ж ефективною, як і доза 8 г/день<sup>257</sup>. П'ятиденна терапія така ж ефективна, як і 10-денна<sup>258</sup>. В якості альтернативи - амоксицилін/клавуланова кислота, спочатку вводиться в/в, потім перорально, має такі ж результати щодо усунення СБП і смертності, як і цефотаксим<sup>259</sup>, і за значно нижчої вартості. Однак, існує лише одне порівняльне дослідження з невеликим розміром вибірки, а його результати мають бути підтвержені в більших дослідженнях. Крім того, існує деяке занепокоєння щодо амоксициліну/клавуланової кислоти, оскільки її застосування асоціюється з високим рівнем медикаменто-індукованого ушкодження печінки (DILI)<sup>260</sup>. В/в введення ципрофлоксацину протягом 7 днів забезпечує аналогічний результат щодо швидкості усунення СБП і виживаності в стаціонарі, що і цефотаксим, але за значно вищої вартості<sup>261</sup>. Однак, ступенева терапія (тобто спочатку в/в застосування антибіотика, далі пероральне введення з поступовим зменшенням кількості) ципрофлоксацином є економічно ефективнішою, ніж в/в цефтазидим<sup>262</sup>. Пероральний офлоксацин показав такі ж результати, як і в/в цефотаксим при неускладненому СБП без ниркової недостатності, ПЕ, ШКК, кишкової непрохідності або шоку<sup>263</sup>. Однак поширення резистентних бактерій в сфері охорони здоров'я протягом останніх двох десятиліть призвело до тривожного збільшення кількості інфекцій, спричинених мультирезистентними організмами (МРО)<sup>264</sup>, які визначаються набутою нечутливістю принаймні до одного препарату в трьох або більше категоріях протимікробних засобів<sup>265</sup>. Пацієнти з прогресуючим цирозом є дуже сприйнятливими до розвитку інфекцій, спричинених МРО, оскільки вони потребують повторних госпіталізацій, часто направляються на інвазивні процедури та часто приймають антибіотики як для профілактики, так і для лікування. Всі ці фактори є добре відомими факторами ризику розвитку інфекцій, спричинених МРО<sup>266</sup>. Бактеріальна резистентність вчетверо збільшує ризик смертності при СБП<sup>267</sup>. З резистентністю до багатьох лікарських засобів і несприятливими результатами

був пов'язаний, зокрема, нозокоміальний СБП<sup>266</sup>. Ландшафт бактеріальної резистентності постійно змінюється, що ставить під сумнів рекомендації щодо антибіотиків. Отже, надзвичайно важливо відокремлювати позалікарняний СБП від СБП, пов'язаного з наданням медичної допомоги, та нозокоміального СБП<sup>6,266-268</sup>, а також враховувати як тяжкість інфекції, так і місцевий профіль резистентності, щоб прийняти рішення щодо емпіричного лікування СБП антибіотиком. Піперацилін/тазобактам було рекомендовано в якості основного підходу до лікування СБП, пов'язаного з наданням медичної допомоги, та нозокоміального СБП у регіонах з низькою поширеністю інфекцій, які спричиняються МРО. І навпаки, меропенем окремо та/або в поєднанні з глікопептидами чи даптоміцином було запропоновано як основний підхід до лікування СБП, пов'язаного з наданням медичної допомоги, у тяжких випадках або в регіонах з високою поширеністю МРО, а також нозокоміального СБП загалом<sup>6,266,268,269</sup>. Щодо тяжкості інфекції, потрібно підкреслити, що нещодавно у пацієнтів з цирозом і бактеріальними інфекціями були валідовані нові критерії визначення сепсису, а саме qSOFA та Sepsis-3<sup>270</sup>, які довели, що у прогнозуванні смертності в лікарні вони є більш точними, ніж ті, що стосуються синдрому системної запальної відповіді<sup>271</sup>. Відповідно, було запропоновано новий алгоритм застосування qSOFA та Sepsis-3 у веденні пацієнтів з цирозом (**Рис. 3**). Надано деякі більш детальні рекомендації щодо емпіричного лікування СБП антибіотиками на основі тяжкості та середовища інфекції, а також місцевих профілів резистентності (**Рис. 4**). Рандомізоване дослідження 32 нозокоміальних епізодів СБП показало, що меропенем плюс даптоміцин є більш ефективними (86,7%), ніж цефтазидим (25%) для лікування СБП, яке визначається як >25% зниження кількості нейтрофілів через 48 годин і до <250/мм<sup>3</sup> на сьомий день<sup>243</sup>. Якщо після двох днів лікування антибіотиками не вдається знизити кількість нейтрофілів в асцитичній рідині до менш ніж 25% від значення до початку лікування, існує висока ймовірність відсутності відповіді на терапію<sup>33</sup>.



**Рис. 3.** Алгоритм застосування критеріїв qSOFA та Sepsis-3 у пацієнтів з цирозом і бактеріальними інфекціями (взятий з літературного джерела 271). ВІТ, відділення інтенсивної терапії.

**Коментар робочої групи:** 2016 р. на Третій погоджувальній міжнародній конференції з вивчення сепсису та септичного шоку (Sepsis-3) внесені суттєві зміни щодо підходу визначення діагностичних критеріїв сепсису. Одним із таких критеріїв став тест на визначення вірогідності відмови органа (органів) при септичних станах за шкалою SOFA (Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment).

Однак застосування шкали SOFA більш звичне у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації, оскільки для аналізу потребує значної кількості показників. Для оперативної роботи та пришвидшення ідентифікації пацієнтів із підозрою на інфекцію поза межами реанімації запропоновано використовувати спрощену шкалу SOFA – qSOFA, яка є такою ж надійною. Шкала qSOFA проста при застосуванні й передбачає аналіз мінімальної кількості показників: частота дихання  $\geq 22$ /хв, стан свідомості (шкала Коми Глазго  $< 15$ ) та систолічний артеріальний тиск  $< 100$  мм рт.ст. Встановлено, що qSOFA  $\geq 2$  балів є поганим прогностичним показником і може означати підвищення смертності від усіх причин у пацієнтів, які не перебувають у відділенні інтенсивної терапії. Шкалу qSOFA рекомендовано використовувати для дорослих, які перебувають у лікувальних відділеннях загального профілю, в палатах інтенсивного догляду, або поза межами лікувального закладу з метою швидкої ідентифікації септичних станів. Простота визначення за шкалою qSOFA передбачає необхідність лікування цих хворих у спеціалізованих відділеннях реанімації та інтенсивної терапії.



**Рис. 4. Рекомендоване емпіричне лікування СБП або СБЕ антибіотиками (взяте з літературного джерела 6). СБЕ, спонтанна бактеріальна емпієма; СБП, спонтанний бактеріальний перитоніт; МРО, мультирезистентний організм.**

Це повинно викликати підозру на інфекцію, спричинену бактеріями, стійкими до антибіотикотерапії, що вказує на необхідність коригування лікування антибіотиками відповідно до чутливості *in vitro* або на емпіричній основі, або на наявність «вторинного перитоніту». У цьому контексті потрібно підкреслити, що прогресуюче збільшення застосування карбапенемів через всесвітню пандемію бета-лактамаз розширеного спектру дії (ESBL), що продукують *Enterobacteriaceae*, сприяло появі *Enterobacteriaceae*, резистентних до карбапенемів. Це означає потенційний перехід від бактерій з множинною лікарською стійкістю (МЛС) до бактерій з широкою лікарською стійкістю (ШЛС), що визначаються нечутливістю принаймні до одного агента у всіх категоріях протимікробних препаратів, крім двох або менше, або до панрезистентних бактерій (ПРБ), що визначаються несприйнятливістю до всіх агентів у всіх категоріях протимікробних засобів<sup>265</sup>. Перехід вимагає активного спостереження за пацієнтами з групи ризику з метою ідентифікації пацієнтів, колонізованих або інфікованих цими клонами, та запобігання їх поширенню. Цей перехід також може серйозно вплинути на ефективність емпіричного лікування антибіотиками найширшого спектру дії серед тих, які раніше рекомендувалися для лікування СБП та інфекцій, відмінних від СБП. *Enterobacteriaceae*, що продукують карбапенемазу, а також резистентні до карбапенему *Enterobacteriaceae*, що не продукують карбапенемазу, можна лікувати тайгецикліном або комбінацією високих доз тайгецикліну та карбапенему у вигляді безперервної інфузії. При тяжких інфекціях може бути необхідним додавання в/в колістину. Тяжкі інфекції, спричинені *Pseudomonas aeruginosa*, резистентними до карбапенемів і хінолонів, зазвичай потребують комбінованого в/в введення амікацину/тобраміцину або колістину плюс

карбапенему/цефтазидиму (необхідні в якості синергічних антибіотиків незважаючи на стійкість до антибіотиків). Стійкі до ванкоміцину *Enterococci* потрібно лікувати лінезолідом, даптоміцином або тайгецикліном. Все це означає відновлення застосування в клінічній практиці антибіотиків з відомою високою нефротоксичністю для лікування пацієнтів з цирозом. З цього виходить, що задля зменшення ризику ниркової недостатності у таких пацієнтів необхідно ретельно контролювати рівні аміноглікозидів і ванкоміцину в сироватці крові. Перехід від бактерій з МЛС до бактерій з ШЛС знову підкреслює інтерес фармацевтичної промисловості до розробки нових антибіотиків. Кілька нових глікопептидів, таких як оритаванцин, нові оксазоліди, такі як тедізолід фосфат, нові цефалоспорини, такі як цефтаролін, цефтобіпрол і разупенем, новий карбапенем, демонструють розширену дію проти грампозитивних бактерій, включно з резистентними до ванкоміцину ентерококами. Водночас, лише деякі з нещодавно розроблених антибіотиків є дієвими проти грамнегативних МРО. Темоцилін – похідний тикарциліну - є ефективним проти організмів, що продукують ESBL. Серед комбінацій інгібіторів цефалоспорину та беталактамази, цефтазидим/авібактам і цефтолозан/тазобактам представляють собою подальші нові альтернативи карбапенемам, призначені для лікування пацієнтів з інфекціями, спричиненими резистентними до карбапенему *Enterobacteriaceae* та *Pseudomonas aeruginosa*, які продукують ESBL. Однак, наразі немає даних щодо клінічного застосування цих препаратів при цирозі<sup>266</sup>.

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами оритаванцин, тедізолід, цефтаролін фосаміл, цефтобіпрол, разупенем, темоцилін та тикарцилін в Україні не зареєстровано.

### Рекомендації

- Застосування емпіричних в/в антибіотиків потрібно починати негайно після встановлення діагнозу СБП (II-2;1).
- Емпіричне лікування антибіотиками повинно визначатися середовищем (нозокоміально чи позалікарняно), місцевим профілем бактеріальної резистентності та тяжкістю інфекції (I;1).
- В країнах з низьким рівнем бактеріальної резистентності, при лікуванні позалікарняного СБП в якості антибіотикотерапії першої лінії рекомендуються цефалоспорини третього покоління (I;1). В країнах з високим рівнем бактеріальної резистентності слід розглянути застосування піперациліну/тазобактаму або карбапенему (II-2;1).
- СБП, пов'язаний з наданням медичної допомоги, а також нозокоміальний СБП, скоріше за все, матиме резистентність до антибіотиків. Піперацилін/тазобактам потрібно призначати в регіонах з низьким рівнем поширеності множинної лікарської стійкості, тоді як карбапенем потрібно застосовувати в регіонах з високим рівнем поширеності *Enterobacteriaceae*, що продукують ESBL. В регіонах з високою поширеністю грампозитивних бактерій



з МЛС карбапенем слід поєднувати з глікопептидами або даптоміцином, або лінезолідом (**I;1**).

- Лікування тяжких інфекцій, викликаних бактеріями з ШЛС, може потребувати застосування антибіотиків з відомою високою нефротоксичністю у пацієнтів із цирозом, таких як ванкоміцин або аміноглікозиди. В таких випадках слід контролювати їх рівень у плазмі крові пацієнтів відповідно до місцевої політики щодо порогових значень (**III;1**).

- Рекомендується деескалаційна терапія відповідно до бактеріальної чутливості на основі позитивних посівів, щоб мінімізувати тиск вибору резистентності (**II-2;1**).

- Ефективність антибіотикотерапії потрібно перевірити за допомогою повторного парацентезу через 48 годин від початку лікування. Неefективність антибіотикотерапії першої лінії слід запідозрити за наявності погіршення клінічних ознак і симптомів, та/або збільшення або відсутності помітного зниження кількості лейкоцитів (принаймні на 25%) через 48 годин (**II-2;1**).

- Лікування має тривати не менше 5-7 днів (**III;1**).

- Спонтанна бактеріальна емпієма має лікуватися по аналогії зі СБП (**II-2;2**).

*Внутрішньовенний альбумін у пацієнтів з спонтанним бактеріальним перитонітом.* СБП без септичного шоку може призвести до погіршення функції кровообігу з тяжкою печінковою недостатністю, ПЕ та ГРС 1 типу, а також спричинити приблизно 20% смертності в лікарні, незважаючи на усунення інфекції<sup>272</sup>. Рандомізоване контрольоване дослідження за участю пацієнтів зі СБП, яких лікували цефотаксимом, показало, що альбумін (1,5 г/кг маси тіла на момент встановлення діагнозу, а потім 1 г/кг на 3 день) суттєво знижує частоту виникнення ГРС 1 типу (з 30% до 10%) і зменшує рівень смертності з 29% до 10% порівняно з монотерапією цефотаксимом. Лікування альбуміном було особливо ефективним у пацієнтів з базовим рівнем білірубину в сироватці крові  $\geq 68$  мкмоль/л (4 мг/дл) або  $SCr \geq 88$  мкмоль/л (1 мг/дл). Немає впевненості щодо користі в/в застосування альбуміну у пацієнтів із початковим рівнем білірубину  $< 68$  мкмоль/л і креатиніну  $< 88$  мкмоль/л, оскільки частота ГРС 1 типу у пацієнтів, які відповідають цим критеріям, була дуже низькою в обох групах лікування (7% без альбуміну та 0% з альбуміном)<sup>272</sup>. Застосування схеми цього варіанту лікування слід запровадити в клінічну практику<sup>273</sup>. Нерандомізовані дослідження за участю пацієнтів зі СБП також показують дуже низьку частоту ниркової недостатності та смерті у пацієнтів з помірною печінковою недостатністю та без ниркової дисфункції на момент діагностики СБП, тому потреби в альбуміні, ймовірно, немає<sup>274</sup>.

### **Рекомендація**

- Пацієнтам зі СБП рекомендовано введення альбуміну (1,5 г/кг при встановленні діагнозу та 1 г/кг на 3 день) (**I;1**).

### *Профілактика СБП*

Оскільки вважається, що більшість епізодів СБП є наслідком транслокації кишкових грамнегативних бактерій, ідеальний профілактичний засіб має бути

безпечним, фінансово доступним та ефективним при зменшенні кількості цих мікроорганізмів у кишечнику, з одночасним збереженням захисної анаеробної флори (селективна деконтамінація шлунково-кишкового тракту)<sup>267</sup>. Враховуючи високу вартість і неминучий ризик розвитку резистентних мікроорганізмів, використання антибіотиків з профілактичною метою повинно суворо обмежуватися пацієнтами з високим ризиком СБП<sup>267</sup>. Було визначено три групи пацієнтів з високим ризиком: 1) пацієнти з гострою ШКК; 2) пацієнти з низьким вмістом загального білка в асцитичній рідині та без СБП в анамнезі (первинна профілактика); та 3) пацієнти зі СБП в анамнезі (вторинна профілактика)<sup>275</sup>.

Первинна профілактика у пацієнтів з низьким вмістом загального білка в асцитичній рідині без СБП в анамнезі. Хворі на цироз з низькою концентрацією білка в асцитичній рідині (<10 г/л) та/або високим рівнем білірубину в сироватці мають високий ризик розвитку першого епізоду СБП<sup>267</sup>. Профілактика норфлораксацином у пацієнтів без СБП в анамнезі оцінювалася в кількох дослідженнях<sup>267</sup>. Фернандез та ін. рандомізували 68 пацієнтів з цирозом та низьким рівнем білка в асцитичній рідині (<15 г/л) із прогресуючою печінковою недостатністю ( $\geq 9$  балів за шкалою Чайлда-П'ю з рівнем білірубину в сироватці  $\geq 3$  мг/дл) або порушенням функції нирок (рівень SCr  $\geq 1,2$  мг/дл, рівень азоту сечовини крові  $\geq 25$  мг/дл, або рівень натрію в сироватці крові  $\leq 130$  мекв/л) в групу норфлораксацину (400 мг/день протягом 12 місяців) або плацебо<sup>276</sup>. Норфлораксацин суттєво підвищив ймовірність виживання протягом 3 місяців (94% проти 62%;  $p = 0,03$ ), але через рік різниця у рівнях виживаності була незначною (60% проти 48%;  $p = 0,05$ ). Застосування норфлораксацину суттєво знизило ймовірність розвитку СБП (7% проти 61%) та ГРС (28% проти 41%) протягом року. В плацебо-контрольованому дослідженні з подвійним засліпленням 100 пацієнтів із рівнем загального білка в асцитичній рідині <15 г/л було рандомізовано в групу ципрофлораксацину (500 мг/день протягом 12 місяців) або плацебо<sup>277</sup>. Ймовірність виживання через рік була вищою у пацієнтів, які отримували ципрофлораксацин (86% проти 66%;  $p < 0,04$ ). Мета-аналізи всіх досліджень разом або з включенням лише чистої первинної профілактики підтверджують значний ефект запобігання СБП (RR 0,2; 95% CI 0,07-0,52;  $p = 0,001$ )<sup>278,279</sup>. Перевага для виживаності є найбільш вираженою через 3 місяці (94% проти 62%,  $p = 0,003$ ) та, як здається, зменшується з часом і може бути втрачена після 12 місяців спостереження (RR 0,65; 95% CI 0,41-1,02)<sup>280</sup>.

### Рекомендації

- Пацієнтам з  $\geq 9$  балів за шкалою Чайлда-П'ю з рівнем білірубину в сироватці крові  $\geq 3$  мг/дл, з порушенням функції нирок або гіпонатріємією та вмістом білка в асцитичній рідині менше 15 г/л рекомендується первинна профілактика норфлораксацином (400 мг/добу) (**I;1**).
- Профілактику норфлораксацином потрібно припинити у випадку тривалого поліпшення клінічного стану пацієнта та зникнення асциту (**III;1**).

*Коментар робочої групи: повідомлялося про тяжкі, а іноді й летальні випадки реакції гіперчутливості (анафілактичні реакції) у пацієнтів, які*

застосовували хінолони системно, причому у деяких пацієнтів після першої дози. З обережністю призначати норфлораксацин пацієнтам з епілепсією, з судомними синдромами іншої етіології, з вираженими порушеннями функції печінки/нирок, при атеросклерозі судин головного мозку

#### *Пацієнти зі СБП в анамнезі*

У пацієнтів, які пережили епізод СБП, сукупна частота рецидивів через рік становить приблизно 70%<sup>33</sup>. Ймовірність виживання через рік після епізоду СБП становить 30-50% і падає до 25-30% через два роки. Тому, потрібно розглянути проведення ТП пацієнтам, які одужують після епізоду СБП. Існує лише одне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження норфлораксацину (400 мг/день перорально) у пацієнтів зі СБП в анамнезі<sup>281</sup>. Лікування норфлораксацином знизило ймовірність рецидиву СБП з 68% до 20%. У відкритому рандомізованому дослідженні, в якому порівнювали застосування норфлораксацину 400 мг/день та руфлораксацину 400 мг/тиждень для профілактики рецидиву СБП, ймовірність рецидиву СБП через рік становила 26% і 36% відповідно ( $p = 0,16$ )<sup>282</sup>. Норфлораксацин був більш ефективним для профілактики рецидиву СБП, викликаного *Enterobacteriaceae* (0% проти 22%,  $p = 0,01$ ). Застосування схеми епізодичного прийому ципрофлораксацину було пов'язане з вищим рівнем мікроорганізмів, стійких до хінолонів, тому її слід уникати<sup>282,283</sup>. Неясно, чи слід продовжувати профілактику без перерви до ТП або смерті в усіх пацієнтів зі СБП в анамнезі, або чи можна припинити лікування у пацієнтів з позитивною динамікою захворювання печінки. Багато пацієнтів отримують рифаксимін для запобігання рецидивам ПЕ<sup>284</sup>. Однак рифаксимін також може бути ефективним проти рецидивів СБП<sup>285</sup>. Немає жодних даних щодо визначення нових показань для первинної або вторинної профілактики СБП серед пацієнтів, які вже приймають рифаксимін. А точніше, невідомо, чи потрібно починати профілактику норфлораксацином у пацієнтів, які отримують лікування рифаксиміном з метою профілактики рецидиву ПЕ. Так само невідомо, чи слід припинити профілактику норфлораксацином у пацієнтів, яким потрібен рифаксимін для запобігання ПЕ. Необхідне проведення проспективних досліджень для вивчення потенційних переваг і побічних ефектів комбінованої терапії норфлораксацином і рифаксиміном.

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою руфлораксацин в Україні не зареєстровано.

#### **Рекомендації**

- Пацієнтам, які одужують після епізоду СБП, рекомендована профілактика норфлораксацином (400 мг/день перорально) (**I;1**).
- Незважаючи на деякі обнадійливі докази, наразі не можна рекомендувати рифаксимін в якості альтернативи норфлораксацину для вторинної профілактики СБП (**I;2**). Тому, на даний момент не можна дати жодних

рекомендацій щодо первинної або вторинної профілактики СБП серед пацієнтів, які вже приймають рифаксимін для запобігання рецидиву ПЕ.

- Пацієнти, які одужали від СБП, мають низьку виживаність в довгостроковій перспективі та повинні розглядатися щодо ТП (II-2,1).
- Оскільки було припущено, що ППП можуть підвищувати ризик розвитку СБП, їх застосування потрібно обмежити тими, хто має для цього чіткі показання (II-2,1).

#### *Препарати супутньої терапії*

Дуже часто ППП застосовують у пацієнтів з цирозом, що може підвищити ризик СБП. Показання до тривалого застосування ППП слід ретельно оцінити та, за можливості, припинити їх прийом<sup>286,287</sup>. НСББ можуть бути шкідливими на термінальній стадії захворювання печінки з гемодинамічними розладами, за пацієнтами потрібно ретельно спостерігати та коригувати дози або припинити прийом препарату за наявності протипоказань<sup>168,190,288</sup>. В одному рандомізованому дослідженні за участю змішаної групи пацієнтів, які проходили первинну та вторинну профілактику СБП, оцінювали комбіновану терапію пробіотиками та норфлораксацином. Жодних додаткових переваг продемонстровано не було<sup>289</sup>.

#### **Інфекції, відмінні від СБП**

##### *Поширеність, діагностика та вплив на прогноз*

Інфекції, відмінні від СБП, є частими у пацієнтів з цирозом і виникають або розвиваються під час госпіталізації у 25-30% пацієнтів. Найпоширенішими інфекціями, крім СБП, є: інфекційні захворювання сечовивідних шляхів, пневмонія, інфекції шкіри та м'яких тканин, а також бактеріємія<sup>242,290</sup>. Вони складають неоднорідну групу за клінічним перебігом і прогнозом. Інфекції, відмінні від СБП, збільшують відношення ризиків смерті на 3,75 і пов'язані з 30% смертністю протягом одного місяця та 63% протягом 12 місяців<sup>291</sup>. Ендокардит, вторинний перитоніт, пневмонія та бактеріємія мають гірший прогноз. Поєднання даних про дисфункцію печінки та нирок, а також тип інфекції дозволяє ідентифікувати пацієнтів з несприятливим прогнозом<sup>290</sup>. Зокрема, інфекції, відмінні від СБП, а також СБП, відомі як загальні фактори, що провокують ГПНХ<sup>3</sup>. Рання діагностика всіх цих інфекцій і СБП є ключовим кроком у лікуванні пацієнтів з цирозом. Оскільки прояви та початковий перебіг будь-якої бактеріальної інфекції можуть бути непомітними та не дуже специфічними, важливою є клінічна підозра. Дійсно, всіх госпіталізованих пацієнтів з цирозом потрібно вважати потенційно інфікованими, доки не буде доведено протилежне. Тому, такі пацієнти мають пройти повне обстеження як при надходженні до лікарні, так і в будь-який час під час перебування в ній, коли має місце клінічне погіршення<sup>6</sup>. Крім того, є необхідність ретельного мікробіологічного нагляду за пацієнтами з ризиком розвитку інфекцій, спричинених метицилінрезистентними організмами. С-реактивний білок і прокальцитонін можуть використовуватися для виявлення та визначення тяжкості інфекції<sup>6</sup>, а їх використання в плануванні й управлінні лікуванням антибіотиками заслуговує на подальше дослідження<sup>292</sup>. Для оптимізації

емпіричного лікування антибіотиками дуже важливо розрізняти позалікарняні інфекції, інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги та нозокоміальні інфекції. Смертність від нозокоміальних інфекцій є вищою (25-48%), ніж від позалікарняних (7-21%), оскільки вони частіше підтримуються бактеріями з МЛС<sup>6,266,268</sup>. Як і при СБП, серед інфекцій, відмінних від СБП, зростає проблема резистентних бактерій. Серед 312 пацієнтів з цирозом та інфекціями кровотоку, грамнегативні, грампозитивні бактерії і *Candida* були причиною епізодів інфекцій кровотоку в 53%, 47% та 7% випадків відповідно, а 31% інфекцій спричинили бактерії з МЛС<sup>293</sup>.

#### Лікування інфекцій, відмінних від СБП

В рандомізованому дослідженні 94 пацієнти з цирозом та інфекціями (серед яких найбільш поширеними були інфекції сечовивідних шляхів (46%), СБП (22%) і пневмонія (19%)) були рандомізовані для лікування антибіотиками широкого спектру дії або за стандартною схемою. Внутрішньолікарняна смертність була значно вищою в стандартній групі, ніж у групі широкого спектру (25% проти 6%;  $p = 0,01$ )<sup>294</sup>. Наведено деякі більш конкретні пропозиції щодо емпіричного лікування антибіотиками інфекцій, відмінних від СБП, на основі типу, тяжкості та середовища інфекції, а також місцевих профілів резистентності (Рис. 5-7). У пацієнтів з відсутністю відповіді на лікування антибіотиками широкого спектру дії потрібно запідозрити та дослідити<sup>296</sup> грибову інфекцію, включно з грибковим СБП<sup>295</sup>.

Зрештою, два рандомізовані дослідження показали, що супутній прийом альбуміну може захистити від погіршення функції нирок і кровообігу<sup>297,298</sup>. Однак, альбумін не покращив виживаність, тому не може бути рекомендованим. Питання лікування інфекцій, викликаних бактеріями з ШЛС, було розроблено раніше.

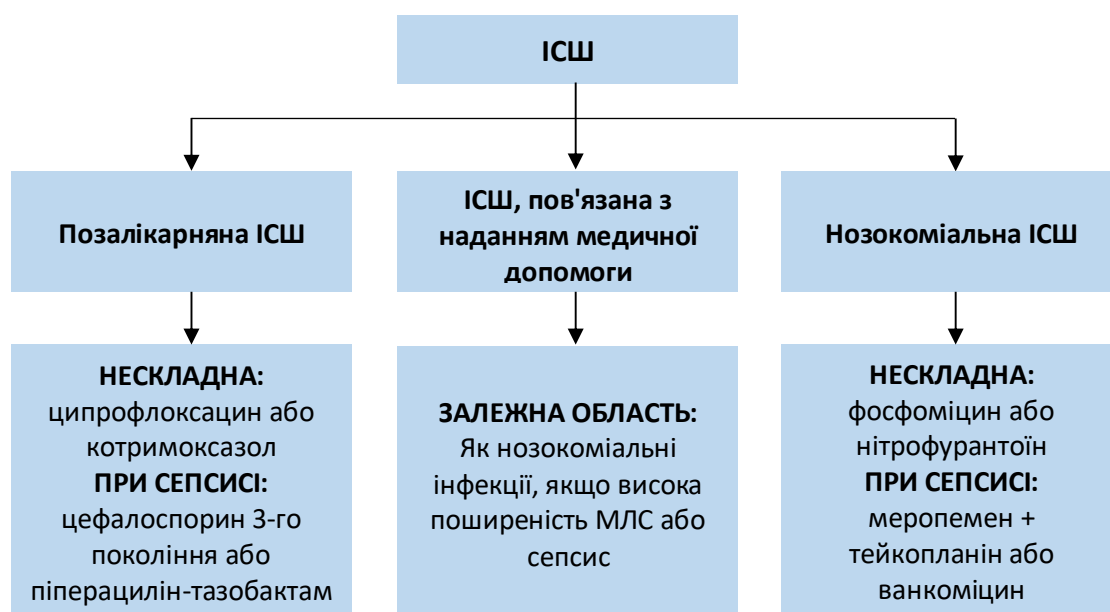


Рис. 5. Рекомендоване емпіричне лікування антибіотиками інфекцій м'яких тканин (взяте з літературного джерела 6). МРО, мультирезистентний організм.

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою оксацилін в Україні не зареєстровано.



**Рис. 6.** Рекомендоване емпіричне лікування антибіотиками пневмонії (взяте з літературного джерела 6). МРО, мультирезистентний організм.



**Рис. 7.** Рекомендоване емпіричне лікування антибіотиками ІСШ (взяте з літературного джерела 6). МЛС, множинна лікарська стійкість; ІСШ, інфекція сечовивідних шляхів.

#### Рекомендації

- Інфекції, відмінні від СБП, є частими та пов'язані з підвищеною смертністю. Госпіталізованих пацієнтів із цирозом потрібно ретельно оцінювати

та спостерігати за наявністю інфекцій, щоб уможливити ранню діагностику та відповідне лікування (**II-1;1**).

- При підозрі на інфекцію потрібно негайно розпочати емпіричну антибіотикотерапію (**II-1;1**).

- Вибір емпіричної антибіотикотерапії має базуватися на кількох факторах, включно з: середовищем (нозокоміально чи пов'язано з наданням медичної допомоги чи позалікарняно), місцевий профіль резистентності, тяжкість і тип інфекції (**I;1**).

- В контексті високої резистентності бактерій до антибіотиків, карбапенем окремо або в комбінації з іншими антибіотиками виявився кращим за цефалоспорини третього покоління при інфекціях, пов'язаних з наданням медичної допомоги, крім СБП, і тому йому потрібно надавати перевагу (**I;1**).

- Лікування тяжких інфекцій, викликаних бактеріями з ШЛС, може потребувати застосування антибіотиків з відомою високою нефротоксичністю у пацієнтів із цирозом, таких як ванкоміцин або аміноглікозиди. В таких випадках потрібно контролювати їх рівень у плазмі крові пацієнтів відповідно до місцевої політики щодо порогових значень (**III;1**).

- Звичайне застосування альбуміну не рекомендується при інфекціях, відмінних від СБП (**I;1**).

*Коментар робочої групи: місцевий рівень резистентності в Україні не визначений. Визначення рівню антибіотиків в плазмі крові може виконуватися в високоспеціалізованих центрах, що мають відповідне матеріально-технічне забезпечення.*

#### *Профілактика інфекцій, відмінних від СБП*

Існує попередній доказ того, що застосування норфлуксацину у пацієнтів, віднесених до класу С за шкалою Чайлда-П'ю, може знизити ризик інфекцій і зменшити смертність протягом 6 місяців. Однак, перш ніж можна буде розробити рекомендацію, потрібно отримати додаткові дані<sup>21</sup>.

***Baveno VII—renewing consensus in portal hypertension. De Franchis R. et al., 2022***

#### **Запобігання подальшій декомпенсації. Визначення поняття «подальша декомпенсація»**

Подальша декомпенсація цирозу печінки є прогностичною стадією, яка асоціюється з ще вищою смертністю, ніж при першій декомпенсації. Конкретними подіями, які визначають подальшу декомпенсацію, є будь-які з наведених нижче: (B1) (Нове)

- розвиток другої декомпенсованої події внаслідок портальної гіпертензії (асцит, варикозна кровотеча або ПЕ) та/або жовтяниця;

- розвиток рецидивуючої варикозної кровотечі, рецидивуючого асциту (який потребує  $\geq 3$  парацентезів великого об'єму протягом 1 року), рецидивуючої

енцефалопатії, розвиток СБП та/або ГРС-ГПН (гепаторенального синдрому - гострого пошкодження нирок);

- у пацієнтів, що презентують лише кровотечу, розвиток асцити, енцефалопатії або жовтяниці після одужання від кровотечі, але не тоді, коли ці явища виникають під час кровотечі.

Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки повинні розглядатися як кандидати на трансплантацію печінки. (А.1) (Нове).

Пацієнтам з асцитом, які не приймають традиційні НСББ (тобто пропранолол або надолол) або карведилол, потрібно провести скринінгову ендоскопію. (В.1) (Нове). У пацієнтів з асцитом традиційні НСББ або карведилол потрібно відмінити або зменшити дозу у разі стійко низького артеріального тиску (систоличний артеріальний тиск <90 мм рт.ст. або середній артеріальний тиск <65 мм рт.ст.) та/або ГРС-ГПН. (В.1). Як тільки артеріальний тиск повернеться до вихідного рівня та/або ГРС-ГПН вирішиться, НСББ можуть бути повторно призначені або повторно титровані. (В.1). Якщо у пацієнта зберігається непереносимість НСББ, то для запобігання варикозній кровотечі рекомендується ендоскопічне лігування варикозних вен (EVL). (В.1) (Змінено).

**Терапевтична тактика відповідно до наявності варикозних вузлів.** TIPS потрібно розглядати у пацієнтів з рецидивуючим асцитом (які потребують  $\geq 3$  об'ємних парацентезів протягом 1 року) незалежно від наявності або відсутності варикозних вузлів або варикозної кровотечі в анамнезі. (А.1) (Нове). У пацієнтів з асцитом та варикозними вузлами низького ризику (невеликі (<5 мм), без червоних ознак, Чайлд-П'ю С) з метою запобігання першій варикозній кровотечі можна використовувати традиційні НСББ або карведилол. (В.2) (Змінено). У пацієнтів з асцитом та високими варикозними вузлами (великі варикозні вузли ( $\geq 5$  мм)), або з «червоними плямами», або Чайлд-П'ю С) показана профілактика першої варикозної кровотечі, до того ж перевага надається традиційним НСББ або карведилолу над EVL (ендоскопічним лігуванням варикозних вен). (В.1) (Змінено).

**Попередження повторної варикозної кровотечі (вторинна профілактика).** Терапією першої лінії щодо профілактики рецидивної варикозної кровотечі є комбінація традиційних НСББ або карведилолу та EVL. (А.1) (Змінено). TIPS є лікуванням вибору у пацієнтів, які повторно кровоточать, незважаючи на традиційні НСББ або карведилол та EVL. (В.1) (Без змін). У пацієнтів, які не можуть отримувати/переносити EVL, карведилол або традиційні НСББ, будь-яку з цих терапій можна продовжувати окремо (А1), а у пацієнтів з рецидивуючим асцитом потрібно розглянути можливість застосування TIPS. (В.1) (Змінено). У пацієнтів з кровотечею, незважаючи на застосування традиційних НСББ або карведилолу в якості первинної профілактики, рекомендується комбінація традиційних НСББ або карведилолу та EVL, а у пацієнтів з рецидивами асцити потрібно розглянути можливість застосування TIPS. (В.1) (Нове).

**Профілактика рецидивних кровотеч при портальній гіпертензивній гастропатії (ПГГ).** ПГГ та асоційовані з портальною гіпертензією поліпозні ураження шлунка або тонкої кишки потрібно відрізнити від антральної судинної



ектазії шлунка, оскільки методи лікування відрізняються. (B.1) (Змінено). НСББ є терапією першої лінії для запобігання рецидиву кровотечі з ПТГ. (A.1) (Без змін). Ендоскопічна терапія (наприклад, аргоноплазмова коагуляція або гемоспрей) може застосовуватися для лікування рецидивуючих кровотеч з ПТГ. (D.1) (Нове). TIPS потрібно розглядати при трансфузійно-залежній ПТГ, незважаючи на традиційні НСББ або карведилол та ендоскопічну терапію. (C.1) (Змінено).

*Роль інфекцій при декомпенсованому цирозі печінки.* Бактеріальні інфекції часто зустрічаються у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки і можуть спричинити подальшу декомпенсацію. (A.I.) (Нове). У всіх пацієнтів, госпіталізованих з декомпенсацією, потрібно виключити бактеріальні інфекції. Мінімальне обстеження на інфекції повинно включати діагностичний парацентез, рентгенографію органів грудної клітки, посіви крові, асцитичної рідини та сечі, а також огляд/обстеження шкіри. (A.I) (Нове). Пацієнтів з бактеріальними інфекціями потрібно негайно лікувати антибіотиками. Емпіричне лікування антибіотиками повинно бути адаптоване до місцевої епідеміології, факторів ризику розвитку мультирезистентних бактерій та тяжкості інфекції. (A.1). Якщо відповіді на антибіотики не спостерігається, потрібно розглянути можливість вірусних та грибкових інфекцій. (C.1) (Змінено).

*Роль саркопенії та слабкості в подальшій декомпенсації.* Слабкість/втома, мальнутриція та саркопенія впливають на виживання пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, тому їх потрібно оцінювати за допомогою наявних стандартизованих інструментів. (B.1) (Нове). Усі пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки повинні отримати консультацію з питань харчування та рекомендації щодо переваг регулярних фізичних вправ. (B.1) (Нове). Хоча саркопенія покращується у деяких пацієнтів після TIPS, саркопенія перед процедурою також асоціюється з поганими результатами (наприклад, енцефалопатія, повільніше розсмоктування асциту) і вищою смертністю. Тому саркопенія сама по собі не повинна бути показанням для проведення TIPS. (C.2) (Нове).

### **Визначення рекомпенсації цирозу печінки**

Поняття рекомпенсації передбачає, що після усунення етіології цирозу печінки відбувається хоча б частковий регрес структурних і функціональних змін цирозу печінки. (A.1) (Нове). З клінічної точки зору, визначення «рекомпенсація» базується на експертному консенсусі та вимагає виконання всіх наведених нижче критеріїв: (C.2) (Нове)

- усунення/пригнічення/вилікування первинної етіології цирозу (елімінація вірусу при гепатиті С, стійке пригнічення вірусу при гепатиті В, стійке утримання від алкоголю при цирозі, викликаному алкоголем);
- зникнення асциту (без діуретиків), енцефалопатії (без лактулози/рифаксиміну) та відсутність рецидивів варикозної кровотечі (протягом щонайменше 12 місяців);

- стабільне покращення функціональних печінкових тестів (альбумін, INR, білірубін).

Оскільки CSPH може зберігатися, незважаючи на компенсацію, НСББ не слід припиняти, доки CSPH не зникне. (B.1) (Нове).

Зникнення асцити (на тлі прийому діуретиків або після TIPS) та рецидивної варикозної кровотечі (на тлі прийому традиційних НСББ + EVL або карведилолу + EVL або після TIPS) без усунення/пригнічення/виліковування первинного етіологічного фактора та без покращення синтетичної функції печінки не є свідченням рекомпенсації захворювання. (B.1) (Нове).

*EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, 2018*

### **Порушення функції нирок**

#### *Визначення та діагностика*

Порушення функції нирок у пацієнтів з цирозом понад 30 років тому визначалося за значенням SCr  $\geq 1,5$  мг/дл, оскільки це значення вважалося показником ШКФ  $\leq 40$  мл/хв.<sup>32</sup> Використання SCr для оцінки функції нирок у пацієнтів з цирозом має декілька добре відомих обмежень. Однак, діагностика ниркової дисфункції при захворюваннях печінки все ще базується на цьому<sup>32,299</sup>. Діагноз має спиратися на різні діагностичні категорії, включно з хронічною хворобою нирок (ХХН) і гострою нирковою недостатністю (ГНН). Діагностика ХНН у пацієнтів з цирозом залишається ускладненою, якщо базується лише на зниженні ШКФ, оскільки всі запропоновані рівняння на основі SCr переоцінюють ШКФ у пацієнтів з цирозом<sup>300-304</sup>. Можна обґрунтовано припустити, що пацієнти з декомпенсованим цирозом часто мають ХХН, спричинену певними супутніми захворюваннями (напр., цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією) та/або специфічними причинами (напр., IgA-нефропатія, гломерулопатія зумовлена вірусом)<sup>305</sup>, однак рівень поширеності ХХН у цій популяції досі невідомий. ГНН є поширеним ускладненням у пацієнтів з декомпенсованим цирозом<sup>306</sup>. Історично її діагностика ґрунтувалася на підвищенні SCr на 50% від вихідного рівня до кінцевого значення  $>1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л)<sup>1,32,307</sup>. Нещодавно термін ГНН було замінено на гостре пошкодження нирок (ГПН)<sup>308-310</sup>, незважаючи на їх різні типи. Зараз ГПН визначається, як запропоновано групою «Захворювання нирок: покращення глобальних результатів» (KDIGO)<sup>310</sup>, як абсолютне підвищення SCr не менше ніж на 0,3 мг/дл ( $\geq 26,4$  мкмоль/л) менш ніж за 48 годин, або відсотковим підвищенням SCr не менше ніж на 50% (в 1,5 рази від вихідного рівня) менш ніж за сім днів. Також була введена нова система визначення стадій, яка базується, переважно, на відсотковому підвищенні SCr порівняно з вихідним рівнем (**Таблиця 7**), або під час першого виконання критеріїв KDIGO (початкова стадія), або на піковому значенні SCr під час госпіталізації у випадку прогресуючого ГПН (пікова стадія)<sup>310</sup>. Спираючись на систему визначення стадій і за результатами кількох проспективних досліджень<sup>311-317</sup>, було запропоновано новий алгоритм лікування ГПН у пацієнтів з цирозом<sup>318</sup> (**Рис. 8**).

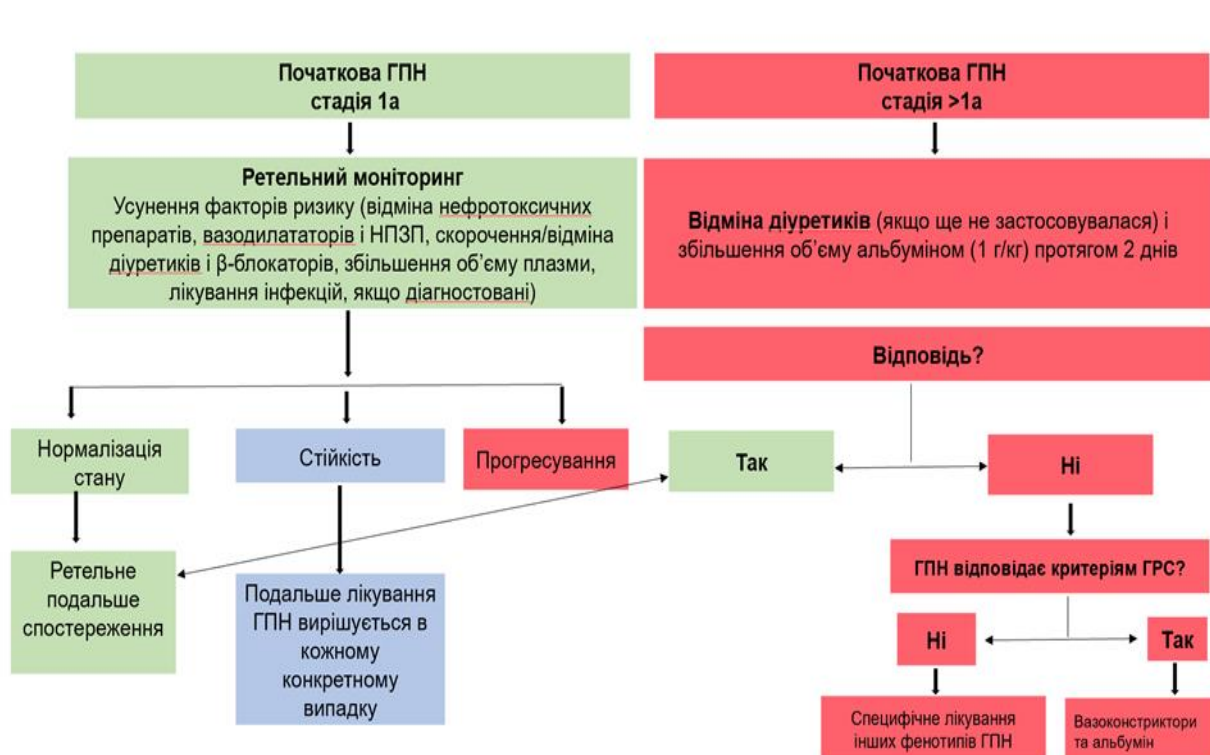
Недавні дослідження припустили, що у пацієнтів із цирозом, на 1 стадії ГПН  $SCr < 1,5$  мг/дл асоціюється з гіршим кінцевим результатом, ніж  $SCr \geq 1,5$  мг/дл<sup>313,314,317</sup>. Тому, на відміну від системи визначення стадії KDIGO, було запропоновано розрізняти стадію 1A ( $SCr < 1,5$  мг/дл) та стадію 1B ( $SCr \geq 1,5$  мг/дл) у межах ГПН 1 стадії<sup>313,314,317</sup>. Слід підкреслити, що критерії KDIGO також включають критерії, які в діагностиці ГПН спираються на кількість виділення сечі (**Рис. 9**)<sup>310</sup>. Ці критерії не враховувалися нещодавнім консенсусом Міжнародного клубу асцитів (ICA), оскільки (а) ці пацієнти часто страждають на олігурію зі збільшеною затримкою натрію, незважаючи на відносно нормальну ШКФ, (б) можуть мати підвищене виділення сечі через дію діуретиків, та (в) в звичайній палаті забір сечі часто буває неточним і завжди несвоєчасним<sup>318</sup>. Однак, ці критерії також можуть застосовуватися у випадках, коли пацієнт з цирозом потребує катетеризації сечового міхура. Визначення початкового рівню  $SCr$ , який використовується в критеріях KDIGO, має вирішальне значення, оскільки, як було помічено, близько 25-30% епізодів ГПН виникають до госпіталізації, що є так званим «позалікарняним ГПН». В ідеалі, «позалікарняне ГПН» має діагностуватися під час направлення на госпіталізацію, відповідно до критеріїв KDIGO вимагаючи надання значення  $SCr$ , датованого останнім тижнем перед госпіталізацією.

**Таблиця 7. Нові визначення Міжнародного клубу асцитів (ICA-AKI) для діагностики та лікування гострого пошкодження нирок у пацієнтів з цирозом**

Предмет	Визначення	
Вихідний рівень $sCr$	Значення $sCr$ , отримане протягом 3 останніх місяців, за наявності, може використовуватися як вихідний рівень $sCr$ . У пацієнтів з кількома значеннями протягом останніх 3 місяців слід використовувати значення, найближче до часу госпіталізації. У пацієнтів без попереднього значення $sCr$ в якості вихідного рівня слід використовувати значення $sCr$ під час госпіталізації.	
Визначення ГПН	- Підвищення $sCr \geq 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л) протягом 48 годин; або - Відсоткове підвищення $sCr \geq 50\%$ , яке, як відомо або припускається, сталося протягом останніх 7 днів.	
Стадійність ГПН	- 1 стадія: підвищення $sCr \geq 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л) або підвищення $sCr \geq 1,5$ -2 рази від вихідного; - 2 стадія: підвищення $sCr > 2$ -3 рази від вихідного; - 3 стадія: підвищення $sCr > 3$ рази від вихідного або $sCr \geq 4,0$ мг/дл ( $353,6$ мкмоль/л) з гострим підвищенням $\geq 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л), або початок замісної ниркової терапії.	
Прогресування ГПН	<b>Прогресування</b>	<b>Регресія</b>
	Прогресування ГПН до вищої стадії та/або потреба в ЗНТ	Регресія ГПН до нижчої стадії

Відповідь на лікування	Без відповіді	Часткова відповідь	Повна відповідь
	Відсутність регресії ГПН	Регресія стадії ГПН зі зниженням sCr до $\geq 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л) вище вихідного значення	Повернення sCr до значення в межах 0,3 мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л) вихідного значення

ГПН, гостре пошкодження нирок; sCr, креатинін сироватки крові; ЗНТ, замісна ниркова терапія.



**Рис. 8.** Алгоритм лікування ГПН у пацієнтів з цирозом (взятий з літературного джерела 318). ГПН, гостре пошкодження нирок; ГРС, гепаторенальний синдром; НПЗП, нестероїдні протизапальні препарати.

Критерії виділення сечі KDIGO = виділення сечі  $< 0,5$  мл/кг м.т./год/х6-12 год

Стадія	Критерії сироваткового креатиніну
1°	Виділення сечі $< 0,5$ мл/кг м.т./год/х6-12 год
2°	Виділення сечі $< 0,5$ мл/кг м.т./год/х12 год
3°	Виділення сечі $< 0,5$ мл/кг м.т./год/х24 год або анурія за 12 год

**Рис. 9.** Критерії діагностики ГПН на підставі виділення сечі (взяті з літературного джерела 310). ГПН, гостре пошкодження нирок; м.т, маса тіла.

Цей момент є настільки важливим для застосування критеріїв KDIGO, що було запропоновано розрахувати значення SCr, якщо воно недоступне за 7 днів до госпіталізації. Вихідний рівень SCr можна розрахувати шляхом зворотного застосування формул, які використовуються для розрахунку оціночної ШКФ, враховуючи нормальні значення ШКФ 75 мл/хв.<sup>319</sup> Хоча умовно розрахований рівень SCr приймається для загальної популяції, використовувати його для пацієнтів з цирозом не можна<sup>320</sup>. Дійсно, всі формули на основі SCr переоцінюють реальну ШКФ у цих пацієнтів, що призводить до переоцінки вихідного рівня SCr, а отже недооцінки поширеності ГПН при госпіталізації<sup>320</sup>. Тому було запропоновано розглядати в якості вихідного рівня SCr у пацієнтів з цирозом значення, отримане не лише за останні 7 днів, але й протягом останніх 3 місяців (Таблиця 7). Крім того, значення SCr, отримане протягом останніх 3 місяців, є посиленням для визначення гострої хвороби нирок (ГХН) – третьої категорії ниркової недостатності разом із ГПН та ХХН, нещодавно запропонованої в рекомендаціях KDIGO. ГХН – це явно окрема категорія з відмінним результатом, незалежно від того, пов'язана вона з ГПН. ГХН визначається ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> протягом менше 3 місяців, або зниженням ШКФ  $\geq 35\%$  протягом менше 3 місяців, або підвищенням SCr <50% протягом останніх 3 місяців (Таблиця 8). Однак, не існує жодних даних щодо прогностичного впливу ГХН, з або без ГПН, у пацієнтів з цирозом. Тому, в очікуванні цих даних, встановлення діагнозу ГПН у пацієнтів з цирозом за підвищенням SCr  $\geq 50\%$  протягом останніх 3 місяців здається ще більш виправданим. Це припущення також може полегшити діагностику ГПН, яке перекриває ХХН.

**Таблиця 8. Визначення хвороби нирок**

Визначення	Функціональні критерії	Структурні критерії
<b>ГПН</b>	Підвищення sCr $\geq 50\%$ протягом 7 днів, або підвищення sCr $\geq 0,3$ мг/дл протягом 2 днів	Критерії відсутні
<b>ГХН</b>	ШКФ <60 мл/хв на 1,73 м <sup>2</sup> протягом <3 місяців, або зниження ШКФ $\geq 35\%$ протягом <3 місяців, або підвищення sCr $\geq 50\%$ протягом <3 місяців	Пошкодження нирок протягом <3 місяців
<b>ХХН</b>	ШКФ <60 мл/хв на 1,73 м <sup>2</sup> протягом $\geq 3$ місяців	Пошкодження нирок протягом $\geq 3$ місяців

ГХН, гостра хвороба нирок; ГПН, гостре пошкодження нирок; ХХН, хронічна хвороба нирок; ШКФ, швидкість клубочкової фільтрації; sCr, креатинін сироватки крові.

#### Рекомендації

- У пацієнтів із захворюваннями печінки слід враховувати навіть незначне підвищення SCr, оскільки воно може лежати в основі помітного зниження ШКФ (II-2;1).

- Перший крок процесу діагностики полягає у встановленні хвороби, яку має пацієнт: ХХН, ГХН або ГПН, а також збігу між цими діагностичними категоріями (II-2;1).
- Діагностика ХХН має базуватися на ШКФ  $<60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, розрахованій за формулами на основі SCr, з ознаками ураження паренхіми нирок (протеїнурія/гематурія/порушення УЗД) протягом принаймні трьох місяців (II-2;1).
- Діагностичний процес слід завершити визначенням стадії ХХН, яка базується на рівнях ШКФ, і дослідженням причини її виникнення. Слід підкреслити, що будь-яка формула на основі SCr переоцінює ШКФ у пацієнтів з цирозом (II-2,1).
- У пацієнтів з цирозом діагностика ГПН має базуватися на адаптованих критеріях KDIGO, тобто на підвищенні SCr або на  $>0,3$  мг/дл від вихідного рівня протягом 48 годин, або на  $\geq 50\%$  від вихідного рівня протягом 3 місяців (II-2,1).
- Визначення стадії ГПН має базуватися на адаптованій системі визначення стадії KDIGO, тобто розрізненні між 1 стадією ГПН, стадією ГПН 1А та стадією ГПН 1В відповідно до значення SCr  $<1,5$  або  $\geq 1,5$  мг/дл відповідно (II-2,1).

#### *Провокуючі фактори*

Інфекції, надмірний діурез, зумовлений діуретиками, ШКК, терапевтичний парацентез без адекватного розширення об'єму, нефротоксичні препарати та НПЗП є іншими поширеними факторами, що провокують ГПН у пацієнтів з цирозом<sup>20,242,306</sup>. Нефротоксичність контрастних агентів у пацієнтів з цирозом все ще обговорюється<sup>321</sup>, але діагностичну візуалізацію з контрастуванням слід проводити з обережністю, особливо при декомпенсованому цирозі або пацієнтам з відомою ХХН. Нарешті, підвищення внутрішньочеревного тиску, пов'язане з напруженим асцитом, може призвести до ГПН через підвищення венозного тиску в нирках<sup>322-324</sup>.

#### *Лікування*

Щоб запобігти прогресуванню ГПН, слід якомога швидше дослідити причину його виникнення. Однак, навіть за відсутності остаточно встановленої причини ГПН, слід негайно розпочати лікування відповідно до початкової стадії (Рис. 2). Застосування діуретиків слід припинити незалежно від стадії. Аналогічно, навіть за наявності суперечливих даних, застосування бета-блокаторів слід припинити<sup>168</sup>. Інші фактори, що провокують ГПН, слід ідентифікувати та лікувати, включно зі скринінгом та лікуванням інфекції, збільшенням об'єму за необхідності, а також припиненням застосування всіх нефротоксичних препаратів, таких як вазодилататори або НПЗП<sup>318</sup>. Заміщення об'єму слід застосовувати відповідно до причини та тяжкості втрати рідини. Пацієнтів із діареєю або надмірним діурезом слід лікувати кристалоїдами, тоді як пацієнтам з гострою ШКК слід вводити еритроцити для підтримки рівня гемоглобіну в межах 7-9 г/дл<sup>325</sup>. У пацієнтів з ГПН і напруженим асцитом терапевтичний парацентез потрібно поєднувати з інфузією альбуміну, оскільки це покращує функцію нирок<sup>326</sup>. У випадку відсутності очевидної причини та

стадії ГПН >1А слід вводити 20% розчин альбуміну в дозі 1 г альбуміну/кг маси тіла (максимум 100 г альбуміну) протягом двох днів поспіль<sup>307</sup>. Усі інші варіанти лікування, особливо замісна ниркова терапія (ЗНТ) і трансплантація нирки, будуть обговорені в розділі, присвяченому лікуванню ГРС-ГПН.

### **Рекомендації**

- Після встановлення діагнозу ГПН, щоб запобігти прогресуванню ГПН, потрібно якомога швидше дослідити причину його виникнення. Навіть за відсутності очевидної причини потрібно негайно розпочати лікування. Слід приділяти максимальну увагу скринінгу та лікуванню інфекцій (**II-2,1**).
- Потрібно негайно припинити застосування діуретиків та/або бета-блокаторів, а також інших препаратів, які можуть бути пов'язані з виникненням ГПН, таких як вазодилататори, НПЗП і нефротоксичні препарати (**II-2,1**).
- Заміщення об'єму слід застосовувати відповідно до причини та тяжкості втрати рідини (**II-2,1**).
- У випадку відсутності очевидної причини виникнення ГПН, стадії ГПН >1А або ГПН, викликаного інфекцією, слід вводити 20% розчин альбуміну в дозі 1 г альбуміну/кг маси тіла (максимум 100 г альбуміну) протягом двох днів поспіль (**III,1**).
- У пацієнтів з ГПН і напруженим асцитом терапевтичний парацентез слід поєднувати з інфузією альбуміну, навіть якщо усувається невеликий об'єм асцитичної рідини (**III,1**).

### *Tunni ГПН*

У пацієнтів з цирозом можуть виникнути всі типи ГПН, а саме преренальне ГПН, ГРС-ГПН, інтраренальне або внутрішнє ГПН та постренальне ГПН. Найпоширенішою причиною ГПН серед госпіталізованих пацієнтів з декомпенсованим цирозом є преренальна, на рахунок якої припадає приблизно 68% випадків<sup>306,327,328</sup>. Інтраренальне ГПН в основному представлене гострим тубулярним некрозом (ГТН)<sup>306</sup>. Нарешті, постренальне ГПН є рідкісним при декомпенсованому цирозі<sup>328</sup>. Враховуючи, що більшість випадків преренального ГПН усувається збільшенням об'єму, а постренальне ГПН зустрічається рідко, ключовим моментом є розрізнення ГРС-ГПН і ГТН. Як описується в розділі «Гепаторенальний синдром», концепція, відповідно до якої ГРС є лише функціональним пошкодженням, була піддана сумнівам протягом останнього десятиліття, тому визначення ГРС, ймовірно, буде переглянуто. До того ж, оскільки в клінічній практиці ниркова біопсія на фоні ГПН виконується рідко, відрізнити ГРС-ГПН від ГТН важко. Нещодавно в цій ситуації з'явилися нові біомаркери, найперспективнішим з яких є ліпокалін сечі, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL). Дійсно, кілька досліджень показали, що NGAL сечі, маркер пошкодження каналців, може допомогти в визначенні типу ГПН<sup>329-335</sup>. Однак, граничні значення суттєво відрізняються в залежності від серії, існують збіги між різними типами ГПН, а також слід підкреслити, що жодне дослідження не підтвердило діагноз за допомогою еталонної біопсії нирки. Діагностика на основі комбінації кількох біомаркерів може бути цікавою, але потребує подальшої оцінки<sup>329,330,332-334</sup>.

### Рекомендації

- У пацієнтів з цирозом можуть виникнути всі типи ГПН, а саме преренальне, ГРС, внутрішнє, зокрема ГТН, і постренальне. Тому важливо розрізнити їх (II-2,1).
- Діагностика ГРС-ГПН базується на переглянутих критеріях ІСА. Оскільки ниркова біопсія на фоні ГПН виконується рідко, в клінічну практику слід ввести біомаркери; серед різних біомаркерів на сьогоднішній день для розрізнення ГТН і ГРС можна використовувати NGAL сечі (II-2;2).

*Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови визначення ліпокаліну сечі в Україні не проводиться.*

### Прогноз

У пацієнтів з декомпенсованим цирозом ГПН має негативний вплив на виживаність в лікарні, як на початковій стадії<sup>314</sup>, так і на піковій стадії<sup>313,317</sup>. Навіть транзиторні епізоди ГПН асоціюються з негативним впливом на виживаність в середньостроковій перспективі<sup>315</sup>. Тим не менш, більш повна прогностична класифікація, яка також враховує недостатність позаниркових органів, є набагато точнішою за критерії KDIGO для прогнозу у цих пацієнтів.

Зрештою, розглядаючи дані в загальній популяції, порібно підкреслити, що ризик розвитку ХХН є вищим серед пацієнтів із важкими або повторними епізодами ГПН<sup>336</sup>. Оскільки хворі на декомпенсований цироз схильні до частих епізодів ГПН, можна припустити, що вони мають вищий ризик розвитку ХХН.

### Гепаторенальний синдром

#### *Визначення, діагностика та класифікація*

Протягом тривалого часу ГРС визначався як «функціональна ниркова недостатність, спричинена інтраренальною вазоконстрикцією, яка спостерігається у пацієнтів з термінальною стадією захворювання печінки, а також у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю або алкогольним гепатитом»<sup>32,307</sup>. Деякі дані ставлять під сумнів це визначення ГРС, як і поділ на 1 і 2 тип. По-перше, як описано нижче, патогенез ГРС включає як гемодинамічні, так і запальні зміни. По-друге, відсутність ушкодження ниркової паренхіми, що визначає функціональну природу, ніколи не було доведено біопсіями нирки<sup>337,338</sup>. Відсутність значної протеїнурії та/або гематурії не виключає вогнищевих патологічних змін в нирках, зокрема ураження каналців та інтерстиціальні патологічні зміни<sup>307</sup>. До того ж, дослідження, які оцінювали нові ниркові біомаркери, показали, що у пацієнтів з ГРС-ГПН може спостерігатися тубулярне пошкодження, якщо ГРС діагностовано відповідно до традиційних критеріїв<sup>328-330,332</sup>. Зрештою, потрібно зазначити, що ГРС-ГПН може виникнути у пацієнтів з первинною ХХН. Визначення типу 1 або типу 2 історично базується на встановленні часових рамок підвищення SCr<sup>32,307</sup>. В нещодавно переглянутій класифікації тип 1 ГРС зараз відповідає ГРС-ГПН<sup>318</sup>. Відповідно, тип 2 ГРС зараз має включати порушення функції нирок, яке відповідає критеріям ГРС, але не



ГПН, а саме не-ГПН-ГРС (НГПН), і лише ГРС-ХХН класифікується так, як пропонувалося раніше<sup>339</sup>.

### *Патофізіологія*

Відповідно до нової розробленої теорії щодо патофізіології декомпенсованого цирозу<sup>5</sup>, протягом останніх років погляд на ГРС змінився, відходячи від ідеї, що він був пов'язаний лише з нирковою гіпоперфузією внаслідок макроциркуляторної дисфункції (тобто вісцеральна артеріальна вазодилатація та зниження серцевого викиду)<sup>192,338</sup>. Нова теорія полягає в тому, що підвищені рівні циркулюючих в крові прозапальних цитокінів і хемокінів<sup>340,341</sup> можуть відігравати пряму відповідну роль у розвитку ГРС. Такі цитокіни були пов'язані з порушенням функції нирок у пацієнтів і при дослідженнях на тваринних моделях цирозу з інфекцією<sup>342-345</sup>. Відходячи від концепції, що ГПН та ГРС-ГПН часто спровоковані бактеріальною інфекцією, потрібно також розглянути нову гіпотезу щодо патогенезу ГПН, спричиненого сепсисом<sup>346-348</sup>. Ця теорія припускає, що сукупна дія запалення та макроциркуляторної дисфункції є відповідальною за посилення сигналу, який РAMPs та DAMPs генерують на епітеліальних клітинах тубулярних каналців. Розпізнавання цього сигналу та його подальше поширення на всі інші епітеліальні клітини тубулярних каналців є причиною мітохондріально-медійованого метаболічного пригнічення та репріоритизації клітинних функцій на користь, в першу чергу, процесів виживання<sup>349</sup>. Жертовні функції включають абсорбцію натрію та хлориду. Послідовне збільшення доставки хлориду натрію до macula densa викликає подальшу внутрішньониркову активацію РААС і, таким чином, знижує ШКФ. Зрештою, тяжкий холестаза також може погіршити функцію нирок шляхом поглиблення запальних процесів та/або макроциркуляторної дисфункції, або через поглиблення прямого пошкодження клітин каналців солями жовчних кислот<sup>350,351</sup>. Всі ці результати свідчать про те, що патофізіологія ГПН, і зокрема ГРС-ГПН, у пацієнтів з декомпенсованим цирозом здається складнішою, ніж раніше вважалося, підтверджуючи концепцію, що ГПН-ГРС не є чисто функціональним за своєю природою.

### *Лікування*

Неспецифічне лікування ГПН описано раніше. Тому, в цьому розділі розглядатиметься медикаментозна терапія, ТВПШ, ЗНТ, ТП та одночасна трансплантація печінки та нирки (ОТПН).

Медикаментозна терапія. Як тільки встановлено діагноз ГРС-ГПН, пацієнтам мають негайно призначатися вазоконстриктори в поєднанні з альбуміном. Обґрунтування щодо застосування вазоконстрикторів: протидіють дилатації артерій внутрішніх органів, поліпшують перфузію нирок<sup>352</sup>. Терліпресин, аналог вазопресину, є найбільш поширеним. Ефективність терліпресину та альбуміну в лікуванні ГРС була доведена багатьма дослідженнями<sup>353-360</sup>. В останніх дослідженнях рівень відповіді (повної або часткової) на це лікування коливається від 64 до 76%, а повна відповідь – від 46 до 56%<sup>358-360</sup>. Ці частоти відповіді тепер необхідно оцінити відповідно до нових визначень відповідей при ГРС-ГПН, нещодавно запропонованих ІСА

(Таблиця 7). В 2 мета-аналізах було доведено, що терліпресин плюс альбумін не тільки покращує функцію нирок, але й сприяє виживаності пацієнтів з ГРС у короткостроковій перспективі<sup>361,362</sup>. Терліпресин пропонували вводити спочатку у вигляді в/в болусів з початковою дозою 0,5-1 мг кожні 4-6 годин, поступово збільшеною до максимальних 2 мг кожні 4-6 годин у випадку зниження вихідного SCr <25%<sup>353-358</sup>. Додавання альбуміну до терліпресину є більш ефективним, ніж тільки терліпресин<sup>354</sup>. Одним із можливих пояснень є те, що альбумін, збільшуючи волемію, протидіє зниженню серцевого викиду, викликаного ГРС<sup>192</sup> та застосуванням терліпресину<sup>363</sup>. Окрім того, позитивний вплив можуть мати антиоксидантні та протизапальні властивості альбуміну<sup>364</sup>. Доза альбуміну при лікуванні ГРС не була точно встановлена. Дослідження запропонували адаптувати дозу відповідно до рівня центрального венозного тиску (ЦВТ), але є докази того, що ЦВТ не є точним для контролю збільшення об'єму та оцінки серцевого викиду у пацієнтів з цирозом. Водночас, ЦВТ може бути корисним для запобігання циркуляторному перевантаженню. Альбумін застосовували внутрішньовенно в середній дозі 20-40 г/день. Лікування потрібно продовжувати до досягнення повної відповіді (SCr нижче 1,5 мг/дл) або максимум 14 днів як у випадку часткової відповіді (зниження SCr  $\geq$ 50 із кінцевим значенням все ще вищим за 1,5 мг/дл), так і при відсутності відповіді. Зовсім недавно було запропоновано безперервну в/в інфузію терліпресину в початковій дозі 2 мг/день<sup>359,365</sup>, яка продемонструвала аналогічну частоту відповіді, але меншу кількість побічних ефектів, ніж при введенні препарату у вигляді в/в болусів<sup>360</sup>. Дійсно, терліпресин у вигляді безперервної в/в інфузії забезпечує більш стабільний ефект щодо зниження рівня портальної гіпертензії, ніж в/в болуси<sup>360</sup>. Найчастішими побічними ефектами терліпресину є діарея, біль у животі, циркуляторне перевантаження, кардіоваскулярні ішемічні ускладнення, які відмічаються у 45-46% пацієнтів якщо препарат застосовується у вигляді в/в болусів<sup>360</sup>. Частота відміни через побічні ефекти, переважно кардіоваскулярні, складає приблизно 20%<sup>360</sup>. Відповідно, перед початком лікування всім пацієнтам рекомендується пройти ретельний клінічний скринінг, включно з електрокардіограмою. Пацієнти можуть лікуватися в звичайній палаті, але рішення про переведення до палати інтенсивної терапії має прийматися в залежності від конкретного випадку.

Рецидив ГРС у пацієнтів з ремісією після відміни лікування складає 20%. Повторне лікування зазвичай є ефективним, однак у деяких випадках виникають постійні рецидиви, тому потрібне тривале лікування терліпресином плюс альбумін і довгострокова госпіталізація<sup>366</sup>. Нещодавно була запропонована можливість лікування деяких із цих пацієнтів поза лікарнею<sup>367</sup>, але навіть якщо вона має перспективу, необхідні подальші дослідження. Інші судинозвужувальні препарати включають в/в норадреналін і пероральний мідодрин плюс п/ш або в/в октреотид, обидва в комбінації з альбуміном. Доведено, що норадреналін, у вигляді безперервної в/в інфузії в дозі 0,5-3 мг/годину, є таким же ефективним, як і терліпресин щодо підвищення середнього артеріального тиску, усунення ниркової недостатності та виживаності протягом 1 місяця<sup>368-371</sup>. Однак кількість

пацієнтів, які отримували лікування норадреналіном, залишається занадто малою, щоб остаточно підтвердити його ефективність. До того ж, на відміну від терліпресину, застосування норадреналіну завжди потребує катетеризації центральних вен та, у більшості країн, переведення пацієнта до відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Комбінація мідодрину та октреотиду, яка використовується в країнах, де терліпресин ще не є доступним<sup>372</sup>, в нещодавньому РКД<sup>359</sup> виявилася набагато менш ефективною для лікування ГРС 1 типу, ніж терліпресин. Вазоконстриктори, зокрема терліпресин, у поєднанні з альбуміном, також були запропоновані для лікування ГРС 2 типу. Доведено, що в більшості випадків лікування є ефективним, але, на жаль, рецидив після відміни лікування є нормою. Крім того, існують суперечливі дані щодо впливу цього лікування на кінцеві результати, особливо у кандидатів на ТП<sup>373,374</sup>. Причиною, принаймні частково, може бути неоптимальне визначення ГРС 2 типу, яке обговорювалося раніше. Найбільш значущі фактори, які можуть погіршити відповідь на вазоконстриктори: а) вихідне значення SCr, б) ступінь запалення та в) ступінь холестазу<sup>375-377</sup>. Той факт, що чим вищими є вихідні значення SCr, тим нижча відповідь на терліпресин плюс альбумін<sup>375</sup>, можливо, відображає наявність ушкодження ниркової паренхіми<sup>337</sup>, а також є однією з головних причин прийняття критеріїв KDIGO для визначення ГПН у пацієнтів з цирозом та впровадження нового алгоритму його лікування. Що стосується запалення, нещодавно було продемонстровано, що за однакового вихідного значення SCr, частота відповіді пов'язана з кількістю уражених позаниркових органів<sup>376</sup>.

### Рекомендації

- Всі пацієнти, які відповідають поточному визначенню ГПН-ГРС стадії >1А, повинні отримати невідкладне лікування вазоконстрикторами та альбуміном (**III;1**).
- Терліпресин та альбумін потрібно розглядати в якості терапії першої лінії для лікування ГРС-ГПН. Терліпресин може застосовуватися у вигляді в/в болюсів в початковій дозі 1 мг кожні 4-6 годин. Однак, безперервне введення терліпресину у вигляді в/в інфузії в початковій дозі 2 мг/день дає змогу зменшити загальну добову дозу препарату і відповідно частоту його побічних ефектів. У разі відсутності відповіді (зниження SCr <25% від пікового значення) протягом 2 днів, доза терліпресину має бути збільшена поступово до максимуму 12 мг/день (**I;1**).
- Розчин альбуміну (20%) має застосовуватися в дозі 20-40 г/день. В ідеалі, крім рутинного моніторингу пацієнтів із ГРС-ГПН, серійні вимірювання ЦВТ або інші заходи оцінки об'єму центрального кровотоку можуть запобігти циркуляторному перевантаженню шляхом оптимізації рідинного балансу та допомогти підібрати дозу альбуміну (**II-2;1**).
- Альтернативою терліпресину може бути норадреналін. Однак, інформація щодо його застосування є обмеженою (**I;2**).
- На відміну від терліпресину, застосування норадреналіну завжди потребує катетеризації центральних вен та, у деяких країнах, переведення

пацієнта до ВІТ. Мідодрин плюс октреотид можна використовувати лише за відсутності терліпресину або норадреналіну, але їх ефективність є значно нижчою ніж терліпресину (**I;1**).

- Відповідно до нового визначення ГРС-ГПН, повна відповідь на лікування має визначатися остаточною SCr в межах 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) від базового значення, а часткова – регресією стадії ГПН до кінцевого рівня SCr  $\geq 0,3$  мг/дл (26,5 мкмоль/л) від базового значення (**III;1**).

- Небажані явища, пов'язані з терліпресином або норадреналіном, включають ішемічні та серцево-судинні події. Тому перед початком лікування рекомендується ретельний клінічний скринінг, включаючи електрокардіограму. Пацієнти можуть лікуватися в звичайній палаті, але рішення про переведення до палати інтенсивної терапії має прийматися в залежності від конкретного випадку. Під час лікування важливо ретельно контролювати стан пацієнтів. Відповідно до типу та тяжкості побічних ефектів лікування потрібно змінити або припинити (**I;1**).

- У випадках рецидиву ГРС-ГПН після припинення лікування потрібно провести повторний курс терапії (**I;1**).

- Терліпресин плюс альбумін також ефективний у лікуванні ГРС без ознак ГПН (ГРС-НГПН), раніше відомого як ГРС типу II. На жаль, рецидив після відміни лікування є нормою, і існують суперечливі дані щодо впливу лікування на віддалені клінічні результати, особливо з точки зору ТП. Відповідно, застосування вазоконстрикторів та альбуміну при такому клінічному сценарії не рекомендується (**I;1**).

*Транс'яремні внутрішньопечінкові портосистемні шунти.* Використання ТВПШ може покращити функцію нирок у пацієнтів з ГРС 1 типу<sup>378,379</sup>. Однак застосування ТВПШ в цій клінічній ситуації зазвичай дуже обмежена, оскільки більшості пацієнтів встановлення ТВПШ протипоказано через тяжкий ступінь печінкової недостатності. Застосування ТВПШ досліджували у пацієнтів із ГРС 2 типу<sup>380</sup> та для лікування рефрактерного асцити, часто на фоні ГРС 2 типу. Було продемонстровано, що у таких пацієнтів ТВПШ покращує функцію нирок<sup>95,379</sup>.

*Замісна ниркова терапія.* ЗНТ потрібно розглядати при лікуванні ГПН, незалежно від його типу. У випадку ГРС-ГПН, її потрібно розглянути у пацієнтів без відповіді на вазоконстриктори. ЗНТ слід також розглянути у пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок. Показання до початку ЗНТ у пацієнтів з цирозом такі ж, як і в загальній популяції, зокрема: тяжкі та/або рефрактерні електролітні або кислотно-лужні порушення, тяжке або рефрактерне об'ємне перевантаження та/або симптоматична азотемія.

Однак опубліковані дані щодо ЗНТ у пацієнтів з цирозом є мізерними, а вплив на виживаність суперечливий<sup>381,382</sup>. Встановлено, що показання до ЗНТ залежать від перспективи ТП. Було відмічено, що ЗНТ можна розглядати у пацієнтів, які є кандидатами на ТП, тоді як рішення про початок ЗНТ не-кандидатів має прийматися індивідуально задля уникнення недоцільності<sup>20</sup>. Однак, нещодавно було визначено, що рівень смертності серед тяжкохворих пацієнтів з цирозом печінки, які потребують ЗНТ, є дуже високим незалежно від

варіантів ТП. У зв'язку з цим, ЗНТ і лікування у ВІТ мають не обмежуватися кандидатами на ТП, а виходити з індивідуальної тяжкості захворювання<sup>383</sup>. Тому під час курсу лікування, на додаток до клінічної оцінки та побажань пацієнтів, необхідна повторна стратифікація ризику за допомогою прогностичних шкал<sup>383</sup>. Ідеальний час для початку ЗНТ у пацієнтів з цирозом не визначено. Однак дані щодо ГПН у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, а також у тяжкохворих пацієнтів без захворювання печінки свідчать про те, що рання ЗНТ покращує виживаність<sup>384-386</sup>. У пацієнтів з цирозом застосовували як гемодіаліз, так і безперервну замісну ниркову терапію (БЗНТ). Незважаючи на наявні докази<sup>387</sup>, БЗНТ, ймовірно, краще переноситься, забезпечуючи більшу стабільність серцево-судинної системи та дозволяючи повільніше коригувати тяжку або резистентну гіпонатріємію, ніж гемодіаліз.

Системи підтримки печінки. В двох контрольованих дослідженнях обидві так звані штучні системи підтримки печінки, як система рециркуляції молекулярних адсорбентів (MARS®), так і Prometheus®, продемонстрували обнадійливі позитивні ефекти у пацієнтів із ГРС 1 типу, але потребують подальшого дослідження<sup>388,389</sup>.

Трансплантація печінки та одночасна трансплантація печінки та нирок. Найкращим можливим методом лікування пацієнтів із ГРС є ТП<sup>390</sup>. Проте, кілька досліджень показали, що рівень SCr після ТП є вищим у пацієнтів, які на час трансплантації мали ГРС, порівняно з тими, хто його не мав. До того ж, наявність ГРС під час ТП негативно впливає на виживаність після ТП<sup>391</sup>. Лікування ГРС 2 типу перед ТП дає суперечливі результати стосовно клінічних наслідків після ТП<sup>373,374</sup>, тому потребує подальшого дослідження. ОТПН може бути показана пацієнтам із цирозом і ХХН за наступних умов: а) приблизна ШКФ (за допомогою формули МДХН6 (модифікація дієти при хворобі нирок))  $\leq 40$  мл/хв або виміряна ШКФ із застосуванням кліренсу йоталамата  $\leq 30$  мл/хв, б) протеїнурія  $\geq 2$  г на добу, в) біопсія нирки, яка показує  $>30\%$  загального гломерулосклерозу або  $>30\%$  інтерстиціального фіброзу, або г) спадкове порушення обміну речовин. ОТПН також показана пацієнтам із цирозом і стійким ГПН незалежно від його типу, в тому числі ГРС-ГПН, коли він є рефрактерним до медикаментозної терапії, за таких умов: а) ГПН на ЗНТ протягом  $\geq 4$  тижнів або б) приблизна ШКФ  $\leq 35$  мл/хв, або виміряна ШКФ  $\leq 25$  мл/хв  $\geq 4$  тижнів<sup>392</sup>. Крім цих двох умов, у кандидата на ТП з високим пріоритетом через високу оцінку за шкалою MELD, варіант ОТПН може розглядатися за наявності факторів ризику основної невиявленої ХХН (діабет, гіпертонія, патологічні зміни при УЗД нирок і протеїнурія  $>2$  г/день)<sup>392</sup>. В даному контексті також є перспективною розробка нових біомаркерів фіброзу нирок, ознак загальної та незворотної ХХН<sup>393</sup>. Щодо пріоритетності внесення пацієнтів із ГРС-ГПН до листа очікування, у разі відповіді на медикаментозну терапію слід застосовувати деякі правила. Фактично, знижуючи рівень SCr і підвищуючи концентрації натрію в сироватці, лікування може суттєво знизити оцінку MELD і MELD-Na, і потенційно відкласти ТП. Враховуючи, що рівень виживаності пацієнтів з відповіддю на лікування через три місяці становить майже 50%, для

них необхідна спеціальна політика пріоритетності розподілу. Це можна зробити або продовжуючи врахувати вихідні оцінки MELD та/або MELD-Na<sup>394</sup>, а не оцінки, отримані під час лікування або після його закінчення, або шляхом надання винятків з оцінок MELD<sup>395</sup>.

### **Рекомендації**

- Даних на підтримку встановлення ТВПШ при ГРС-ГПН недостатньо, але його можна запропонувати окремим пацієнтам з ГРС-НГПН (**II-2;2**).
- ТП є кращим можливим варіантом лікування пацієнтів із ГРС незалежно від відповіді на медикаментозну терапію (**I;1**).
- Рішення про початок ЗНТ має базуватися на індивідуальній тяжкості захворювання (**I;2**).
- Показання до трансплантації печінки та нирки залишаються дискусійними. Цю процедуру слід розглянути у пацієнтів з суттєвою ХХН або стійким ГПН, включно з ГРС-ГПН, без відповіді на медикаментозну терапію (**II-2;1**).

### *Профілактика гепаторенального синдрому*

Профілактика ГРС-ГПН, як і інших причин ГПН, базується на застосуванні альбуміну у пацієнтів, у яких розвивається СБП<sup>272</sup>, і профілактики СБП за допомогою норфлуксацину<sup>276</sup>, як обговорювалося раніше. Крім того, застосування пентоксифіліну може зменшити частоту виникнення ниркової недостатності у пацієнтів з цирозом<sup>27</sup> та ГРС 1 типу, а також знизити рівень смертності у пацієнтів із тяжким алкогольним гепатитом<sup>396</sup>. Однак, останні статті не підтверджують ці результати<sup>397,398</sup>, тому необхідні подальші дослідження.

### **Рекомендації**

- Пацієнтам зі СБП для запобігання ГПН слід призначати альбумін (1,5 г/кг при встановленні діагнозу та 1 г/кг на третій день) (**I;1**).
- Норфлуксацин (400 мг/день) слід призначати як профілактику СБП для запобігання розвитку ГРС-ГПН (**I;1**).

## **Гостра печінкова недостатність на фоні хронічної (ГПНХ)**

### **Визначення та патофізіологія**

Після проведення дослідження CANONIC – першого великого міжнародного обсерваційного дослідження, що характеризує синдром ГПНХ<sup>3</sup> - з'явилась велика кількість публікацій з описом зв'язку цього синдрому з різними клінічними, діагностичними та терапевтичними підходами. ГПНХ зустрічається у 30% госпіталізованих пацієнтів<sup>3,399</sup> і 25% амбулаторних пацієнтів<sup>400</sup>, і є основною причиною смерті при цирозі з приблизним рівнем смертності 50%<sup>400</sup>. Хоча щодо визначення ГПНХ тривають дискусії<sup>401-405</sup>, концепція його розвитку є схожою на різних континентах і в різних системах охорони здоров'я. Погляди сходяться до того, що ГПНХ є не просто декомпенсацією цирозу печінки, а окремим синдромом<sup>406</sup>. Причина полягає в тому, що ГПНХ визначається поліорганною недостатністю та має вищий рівень смертності в короткочасній перспективі, ніж «проста декомпенсація» цирозу<sup>3,401,406</sup>. Ризик розвитку ГПНХ є вищим у амбулаторних пацієнтів із прогресуючим захворюванням печінки

відповідно до наявності асцити, низького середнього артеріального тиску або анемії, та з високим балом за шкалою MELD<sup>400</sup>.

*Коментар робочої групи: ГПНХ в переважній більшості випадків співпадає зі стадією С по Чальду-Пью*

### Блок 1. Шкала гострої декомпенсації CLIF-C (літературне джерело 407)

Шкала гострої декомпенсації CLIF-C
$10 \times [0,03 \times \text{вік} + 0,66 \times \text{Ln}(\text{креатинін}) + 1,71 \times \text{Ln}(\text{INR}) + 0,88 \times \text{Ln}(\text{кількість лейкоцитів}) + 0,05 \times \text{натрій} + 8]$
Вік в роках; креатинін в мг/дл; кількість лейкоцитів в 10 <sup>9</sup> клітин/л; натрій в ммоль/л

ГПНХ розвивається на фоні гострої декомпенсації (ГД) цирозу, але у значної кількості пацієнтів (~40%), направлених на госпіталізацію, ГПНХ розвинулася на першому епізоді ГД їхнього захворювання печінки<sup>3</sup>. Тобто, наявність ГД є важливою клінічною ознакою для діагностики ГПНХ<sup>3,401,406</sup>. Консорціум EASL-CLIF запропонував і підтвердив прогностичну шкалу (шкала CLIF-C AD) для пацієнтів з ГД, у яких не спостерігається ГПНХ<sup>407</sup>. Доведено, що шкала CLIF-C AD (**Блок 1**) є більш точною для прогнозування кінцевого результату у цих пацієнтів, ніж шкала MELD або MELD-Na<sup>407</sup>. Після розвитку ГПНХ характеризується дисфункцією та/або недостатністю печінкових і позапечінкових органів, сильним системним запаленням і високим рівнем смертності протягом 28 днів<sup>3,12</sup>. Переважна та руйнівна запальна реакція є ключовим патогенним механізмом розвитку ГПНХ, якою, ймовірно, пояснюється причина частого виникнення ГПНХ у молодших пацієнтів<sup>3,401,406,408</sup>. Тригер ГПНХ і цю запальну реакцію не вдалося ідентифікувати у 40-50% пацієнтів, які брали участь в дослідженні CANONIC<sup>3</sup>, що могло бути пов'язано з генетичною схильністю, тяжкою портальною гіпертензією або іншими факторами, які провокують у пацієнтів розвиток ГД і ГПНХ<sup>409</sup>. Однак, ідентифікація явищ, що провокують ГД, має велике значення для профілактики та лікування ГПНХ<sup>410,411</sup>.

#### Провокуючі явища

Провокуючі явища відрізняються в різних популяціях, географічних районах і етіології. Якщо у західних країнах (Європа, Північна та Латинська Америка) основними провокуючими явищами є бактеріальна інфекція, за якою йде активне вживання алкоголю або запій<sup>3,412,413</sup>, то в східних країнах (Азія, Тихоокеанський регіон) провідними причинами розвитку ГД і ГПНХ є загострення гепатиту В, а потім алкогольні або бактеріальні інфекції<sup>414-416</sup>. Проте існує низка інших пошкоджуючих факторів, які можуть спричинити ГПНХ наприклад, суперінфекція гепатотропними вірусами (особливо вірусами гепатиту А та Е), DILI, ШКК, дисфункція кровообігу в різних ситуаціях (напр., хірургічне втручання, ПВО без альбуміну). Тому загалом провокуючі фактори

можна розділити на три основні категорії: гепатотоксичне ураження (активне вживання алкоголю або запій, DILI), імунологічні порушення (наслідки вірусного або аутоімунного гепатиту, бактеріальні, грибкові та вірусні інфекції, застуда, субклінічні інфекції тощо) і гемодинамічні розлади після процедур (крововилив, хірургічне втручання, ПВО).

#### *Бактеріальні інфекції*

Загалом, основним провокуючим фактором ГПНХ є бактеріальна інфекція, на яку припадає 30-57% випадків<sup>409,410</sup>. Важливість бактеріальних інфекцій щодо розвитку органної недостатності та ГПНХ також підкреслена дослідженнями Північноамериканського консорціуму з термінальної стадії захворювання печінки (NACSELD), який визначив ГПНХ за розвитком недостатності двох органів на фоні бактеріальних інфекцій<sup>412</sup>. І навпаки, бактеріальні інфекції не вважалися провокуючими явищами для розвитку ГПНХ відповідно до визначення Азіатсько-Тихоокеанської асоціації досліджень печінки (APASL)<sup>402</sup>. Проте, сьогодні існують докази переважної залученості бактеріальних інфекцій у розвитку органної недостатності а, отже, ГПНХ, в Азії також<sup>415,416</sup>. В західних країнах бактеріальні інфекції є провокуючими явищами у третини пацієнтів, госпіталізованих з ГПНХ, а ще у двох третин ГПНХ розвивається під час подальшого спостереження<sup>3,409,412,413</sup>. Виходячи з цих даних, профілактичні та ранні терапевтичні заходи лікування інфекцій мають велике значення з метою запобігання розвитку ГПНХ. Роль бактеріальних інфекцій як тригерів ГД і розвитку органної недостатності вже обговорювалася.

#### *Активне вживання алкоголю або запій*

У дослідженні CANONIC, а також в останніх звітах з Індії, алкогольна хвороба печінки була найпоширенішою серед пацієнтів з ГД і ГПНХ<sup>415-417</sup>. Цікаво, що активний алкоголізм і алкогольний запій були не тільки основним тригером у цих пацієнтів, але й призводили до більш серйозного синдрому, ніж інші тригери у пацієнтів з алкогольним цирозом без важкого активного алкоголізму<sup>3</sup>. Роль і механізми активного алкоголізму потребують подальшого дослідження, особливо з точки зору профілактики та лікування.

#### *Реактивація та накладений вірусний гепатит*

Реактивація гепатиту В у пацієнтів з цирозом є основним провокуючим явищем в неєвропеїдній азіатській популяції<sup>413,415</sup>, що спостерігається переважно в генотипах В і D, а також у пацієнтів з позитивним е-антигеном гепатиту В. Цікаво, що накладені вірусні гепатити А та Е також можуть спровокувати ГПНХ в 14-18% випадків<sup>414,416</sup>. Згідно із західним досвідом, це незвичайні причини<sup>3,413</sup>. Однак, роль вірусного гепатиту Е могли пропустити, і зараз вона може набути більшого значення через прогрес у діагностиці та підвищенні обізнаності<sup>3,418</sup>. Своєчасне розпізнавання та лікування провокуючого явища може запобігти розвитку ГПНХ і покращити кінцевий результат у цих пацієнтів.

#### *Клінічні та діагностичні особливості ГПНХ*

Як обговорювалося раніше, основою для діагностики ГПНХ є органна недостатність на фоні ГД цирозу. Однак, в дослідженні CANONIC наявність та



класифікація ГПНХ базувалася на рівні смертності та незалежному зв'язку дисфункції/відмови органів зі смертністю, обраною як  $\geq 15\%$  через 28 днів<sup>3</sup>. Органна недостатність визначається на основі шкали динамічної оцінки органної недостатності (SOFA), яка була адаптована для оцінки пацієнтів з цирозом – шкала CLIF SOFA (Таблиця 9). Проте, особливу увагу приділили двом органам – ниркам і головному мозку<sup>3</sup>. Фактично, було помічено, що навіть легка дисфункція нирок або головного мозку на фоні недостатності іншого органу пов'язана зі значним рівнем смертності в короткостроковій перспективі, а, отже, визначає наявність ГПНХ. Тому, пацієнти з нирковою недостатністю, визначеною як креатинін  $\geq 2$  мг/дл, були віднесені до ГПНХ ступеня Ia, тоді як пацієнти з нирковою та нецеребральною органною недостатністю, у поєднанні з легкою нирковою дисфункцією (креатинін від 1,5 до 1,9 мг/дл) та/або печінковою енцефалопатією I та II ступеня, а також пацієнти із церебральною недостатністю в поєднанні з легкою нирковою дисфункцією були віднесені до ГПНХ ступеня Ib (Таблиця 10)<sup>3</sup>. Після цього, пацієнти з недостатністю двох органів відносяться до ГПНХ II ступеня, коли рівень смертності протягом 28 днів складає 32%. Пацієнтів з недостатністю трьох або більше органів відносять до ГПНХ III ступеня, а середній рівень смертності протягом 28 днів складає 78% (Таблиця 9). Відповідно до визначення ГПНХ, даного EASL-CLIF, приблизно у чверті пацієнтів, госпіталізованих через ГД цирозу, ГПНХ спостерігалася під час госпіталізації або розвинулася під час перебування в лікарні.

**Таблиця 9. Шкала CLIF-SOFA (шкала динамічної оцінки органної недостатності, адаптована для оцінки пацієнтів з цирозом) (взята з літературного джерела 3)**

<b>Шкала CLIF-SOFA (шкала динамічної оцінки органної недостатності, адаптована для оцінки пацієнтів з цирозом)</b>					
<b>Орган / система</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Печінка (білірубін мг/дл)	<1,2	$\geq 1,2$ -<2,0	$\geq 2,0$ -<6,0	$\geq 6,0$ -<12,0	$\geq 12,0$
Нирки (креатинін, мг/дл)	<1,2	$\geq 1,2$ -<2,0	$\geq 2,0$ -<3,5	$\geq 3,5$ -<5,0	$\geq 5,0$
Головний мозок (ступінь ПЕ)	Відсутність ПЕ	I ступінь	II ступінь	III ступінь	IV ступінь
Коагуляція (INR і кількість тромбоцитів)	<1,1	$\geq 1,1$ -<1,25	$\geq 1,25$ -<1,5	$\geq 1,5$ -<2,5	$\geq 2,5$ або тромбоцити $\leq 20000/\text{мм}^3$
Кровообіг (САТ, мм рт.ст. і вазопресори)	$\geq 70$	<70	Допамін $\leq 5^*$ або добутамін або	Допамін $> 5^*$ або Е $\leq 0,1^*$ або НЕ $\leq 0,1^*$	Допамін $> 15^*$ або Е $> 0,1^*$ або НЕ $> 0,1^*$

			<b>терліпресин</b>		
Легені					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> або	>400	>300-≤400	>200-≤300	>100-≤200	<b>≤100</b>
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>512	>357-≤512	>214-≤357	>89-≤214	<b>≤89</b>

Е, епінефрин; FiO<sub>2</sub>, фракція кисню в дихальній суміші; ПЕ, печінкова енцефалопатія; НЕ, норепінефрин; PaO<sub>2</sub>, парціальний тиск кисню в артеріальній крові; SpO<sub>2</sub>, насичення крові киснем. Жирним шрифтом виділено діагностичні критерії органної недостатності.

\* мкг/кг/хв.

**Таблиця 10. Класифікація та ступені ГПНХ (взята з літературного джерела 3)**

Ступені ГПНХ	Клінічні характеристики
Відсутність ГПНХ	Відсутність органної недостатності або недостатність єдиного ниркового органу, креатинін <1,5 мг/дл, відсутність ПЕ
ГПНХ Ia	Єдина ниркова недостатність
ГПНХ Ib	Недостатність єдиного ниркового органу, креатинін 1,5-1,9 мг/дл та/або ПЕ 1-2 ступеня
ГПНХ II	Недостатність 2 органів
ГПНХ III	Недостатність 3 або більше органів

ГПНХ, гостра печінкова недостатність на фоні хронічної; ПЕ, печінкова енцефалопатія.

Після спрощення шкали CLIF-SOFA до шкали органної недостатності CLIF (Таблиця 11), консорціум EASL-CLIF сформулював нову шкалу, а саме шкалу CLIF-C-ACLF, яка дає змогу прогнозувати смертність пацієнтів із ГПНХ<sup>419</sup>. Шкала CLIF-C-ACLF (Блок 2) була підтверджена різними незалежними групами пацієнтів<sup>417,420,421</sup>. Дослідницький консорціум APASL-ACLF і NACSELD нещодавно запропонували інші шкали, але вони не порівнювалися конкретно зі шкалою CLIF-C-ACLF<sup>422,423</sup>.

**Блок 2. Шкала CLIF-C гострої печінкової недостатності (ГПНХ) (літ. джерело 419)**

Шкала CLIF-C ACLF
<b>10 x [0,033 x Clif OFs + 0,04 x вік + 0,63 x Ln(кількість лейкоцитів) 2]</b> Вік в роках; шкала CLIF OF в таблиці 10; натрій в ммоль/л

**Рекомендації**

- ГПНХ слід діагностувати у пацієнта з цирозом і ГД (визначається як гострий розвиток або погіршення асцити, виражена енцефалопатія, ШКК, необструктивна жовтяниця та/або бактеріальні інфекції), коли розвивається(ються) органна(і) недостатність(ості) з високим рівнем смертності в короткочасній перспективі (**II-2;1**).

- Діагностика та визначення ступенів ГПНХ мають базуватися на оцінці функції органу відповідно до шкали органної недостатності CLIF-C (**II-2,1**).

- Слід дослідити потенційний(і) провокуючий(і) фактор(и), як печінковий(і) (тобто активне вживання алкоголю, вірусний гепатит, DILI, аутоімунний гепатит), так і позапечінковий(і) (тобто інфекційні гемодинамічні розлади після кровотечі, операції). Однак, у значної частини пацієнтів провокуючий фактор може бути неідентифікований (**II-2,1**).

### Лікування ГПНХ

#### Загальне лікування

Спеціального ефективного лікування ГПНХ не існує<sup>424</sup>. Через це, наразі лікування базується на підтримці органів та веденні супутніх ускладнень. Причину ураження печінки можна спеціально лікувати лише в певних ситуаціях, як-от ГПНХ на фоні HBV-інфекції, які описуються далі.

**Таблиця 11. Система оцінки хронічної печінкової недостатності – органної недостатності (взята з літературного джерела 419)**

Орган / система	1 бал	2 бали	3 бали
Печінка	Білірубін <6 мг/дл	6 ≤ Білірубін <12 мг/дл	Білірубін ≥12 мг/дл
Нирки	Креатинін <2 мг/дл	<b>2 Креатинін</b> <3,5 мг/дл	<b>Креатинін</b> ≥3,5 мг/дл або замісна ниркова терапія
Головний мозок/ПЕ (критерії West Haven)	0 ступінь	1-2 ступені	3-4 ступені <sup>a</sup>
Коагуляція	INR <2,0	2,0 ≤ INR <2,5	INR ≥2,5
Кровообіг	CAT ≥70 мм рт.ст.	CAT <70 мм рт.ст.	Застосування вазопресорів
Легені	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >300, або SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >357	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤300- >200, або SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >214- ≤357	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤200 <sup>b</sup> або SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤214 <sup>b</sup>

*Примітка:* Жирний шрифт вказує на критерії діагностики органної недостатності. FiO<sub>2</sub>, фракція кисню в дихальній суміші; ПЕ, печінкова енцефалопатія; INR, міжнародне нормалізоване відношення; CAT, середній артеріальний тиск; PaO<sub>2</sub>, парціальний тиск кисню в артеріальній крові; SpO<sub>2</sub>, насичення крові киснем.

<sup>a</sup> Пацієнти, яким проводили ШВЛ через ПЕ, а не через дихальну недостатність, вважалися такими, що мають церебральну недостатність (бал за церебральною шкалою = 3).

<sup>b</sup> Інші пацієнти, які брали участь у дослідженні з ШВЛ, вважалися такими, що мають дихальну недостатність (бал за респіраторною шкалою = 3).

В ідеалі, пацієнти з ГПНХ мають бути госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії або проміжної терапії, але це рішення має прийматися в індивідуальному порядку на основі певних факторів, зокрема віку пацієнта та наявності супутніх захворювань. Крім того, пацієнтів, які підходять для ТП, потрібно скерувати до центру трансплантації на початку курсу ГПНХ. Пізнє скерування може унеможливити трансплантацію через швидку еволюцію ГПНХ у більшості пацієнтів<sup>425</sup>. У пацієнтів, у яких ГПНХ пов'язане з провокуючими факторами, такими як бактеріальні інфекції, ШКК або токсичність ліків, раннє виявлення та лікування цих станів має вирішальне значення для виживаності. Тим не менш, потрібно підкреслити, що таке раннє лікування провокуючих факторів може запобігти прогресуванню ГПНХ не у всіх пацієнтів. Водночас, як уже зазначалося, приблизно у половини пацієнтів з ГПНХ не вдається ідентифікувати провокуючий фактор<sup>3</sup>. Підтримка функції органів є дуже важливою в лікуванні пацієнтів з ГПНХ<sup>424</sup>. У випадку вираженої артеріальної гіпотензії потрібно контролювати гемодинамічну функцію та призначити лікування вазопресорами. ПЕ потрібно лікувати на ранній стадії за допомогою стандартної терапії. Особливу увагу слід приділяти збереженню прохідності дихальних шляхів, щоб запобігти виникненню аспіраційної пневмонії. Пацієнтам із порушенням згортання крові як внаслідок порушення факторів згортання крові, так і через низьку кількість тромбоцитів, замісну терапію потрібно проводити лише за наявності клінічно значущої кровотечі. Якщо має місце дихальна недостатність, пацієнтам слід призначити кисневу терапію та штучну вентиляцію легень, за необхідності. Зрештою, якщо присутня ниркова недостатність, слід визначити її причину та призначити відповідне лікування. Збільшення об'єму слід призначати пацієнтам із втратою рідини або на тлі СБП. Надмірного збільшення об'єму слід уникати. Пацієнтів, які відповідають критеріям ГПН-ГРС, потрібно лікувати терліпресином і альбуміном або норадреналіном, якщо терліпресин недоступний. Пацієнтів з підозрою на ГТН слід лікувати за допомогою ЗНТ, якщо вони відповідають критеріям цього лікування<sup>392</sup>.

#### *Специфічні методи лікування*

Системи підтримки печінки. Екстракорпоральні системи підтримки печінки, зокрема альбуміновий діаліз (система MARS) і система сепарації і адсорбції фракціонованої плазми (система Prometheus), оцінювалися в якості методів лікування ГПНХ. Ці системи видаляють зв'язані альбуміном речовини та інші речовини, які накопичуються в контексті ГПНХ, і можуть мати шкідливий вплив на функціонування різних органів. Обидва методи були оцінені у великих РКД за участю пацієнтів з ГПНХ, але жодного суттєвого впливу на виживаність продемонструвати не вдалося<sup>388,389</sup>. Однак, потрібно підкреслити, що визначення ГПНХ в обох дослідженнях відрізнялося від поточного визначення ГПНХ, яке спирається на результати дослідження CANONIC<sup>3</sup>. Крім

того, субаналіз дослідження Prometheus показав позитивний вплив на виживаність у пацієнтів з оцінкою за шкалою MELD більше 30<sup>389</sup>. Цей результат заслуговує на подальше дослідження. Незважаючи на це, виходячи з результатів наявних РКД, екстракорпоральні системи підтримки печінки не покращують виживаність пацієнтів з ГПНХ і не повинні рекомендуватися за цим показанням.

Противірусна терапія при хронічному гепатиті В. Реактивація гепатиту В є дуже поширеною причиною ГПНХ у деяких регіонах світу, особливо в Південно-Західній Азії<sup>414</sup>. Низка нерандомізованих досліджень і РКД показали, що лікування ламівудином, тенофовіром або ентекавіром пов'язане з пригніченням реплікації вірусу гепатиту В, покращенням функції печінки та вищим рівнем виживаності у пацієнтів із ГПНХ на фоні інфекції гепатиту В<sup>426-429</sup>. Єдине РКД включало 24 пацієнтів, з яких 14 отримували тенофовір, а 13 - плацебо, і показало суттєву різницю у 3-місячній виживаності (57% проти 15% відповідно)<sup>426</sup>. Отже, здається очевидним, що всіх пацієнтів з ГПНХ слід досліджувати на наявність HBV-інфекції і якнайшвидше розпочинати противірусну терапію.

Інші методи лікування. У пацієнтів з ГПНХ було оцінено низку методів лікування, включно з дексаметазоном, плазмообміном, китайськими травами, інгібіторами каспази, трансплантацією мезенхімальних стовбурових клітин і введенням гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ)<sup>430-432</sup>. В більшості випадків інформація все ще є попередньою, тому не можна дати жодних рекомендацій щодо їх можливого використання в клінічній практиці. Однак примітка щодо Г-КСФ здається доречною, оскільки цей підхід оцінювався в РКД<sup>432</sup>. Обґрунтуванням цього методу лікування, здається, є мобілізація стовбурових клітин з кісткового мозку та їхнє приживлення в печінці, хоча можуть мати місце й інші корисні ефекти. Єдине РКД, яке оцінювало цю терапію, включало 47 пацієнтів з ГПНХ, визначеного відповідно до критеріїв APASL, з них 23 отримували Г-КСФ (12 доз по 5 мкг/кг підшкірно), а 24 - плацебо методом подвійного засліплення. Основними результатами було покращення 60-денної виживаності в групі Г-КСФ порівняно з групою плацебо (66% проти 26% відповідно;  $p = 0,001$ ) разом із зниженням балів за шкалами Чайлда-П'ю, SOFA та MELD, а також зменшення частоти виникнення ГРС, ПЕ та сепсису у пацієнтів, які отримували Г-КСФ. Хоча ці результати є обнадійливими, необхідні додаткові дослідження за участю більшої кількості пацієнтів.

Трансплантація печінки. ТП теоретично є основним ефективним методом лікування ГПНХ, оскільки дозволяє вилікувати як синдром ГПНХ, так і основне захворювання печінки<sup>425</sup>. Однак, деякі важливі питання щодо ТП при ГПНХ заслуговують на коментарі, зокрема, доступність ТП для пацієнтів, оцінка суб'єктів-кандидатів, вплив ТП на виживаність, а також марність процедури. Доступність ТП пацієнтам з ГПНХ, ймовірно, є меншою порівняно з пацієнтами з іншими показаннями до ТП, оскільки пацієнти з ГПНХ мають високий рівень смертності після діагностики захворювання. Тому раннє направлення до центрів трансплантації є критично важливим. Далі, оскільки ГПНХ є синдромом, що швидко прогресує, пацієнти-кандидати повинні пройти «прискорену» клінічну

оцінку функції органів і потенційних супутніх захворювань, які можуть бути протипоказанням до ТП. Дані щодо кінцевого результату для пацієнтів з ГПНХ, які перенесли ТП, є обмеженими, але, незважаючи на це, виживаність пацієнтів через 3 місяці після ТП становить близько 80%, що є набагато вищим показником, ніж очікуваний рівень виживаності без трансплантації<sup>425,433,434</sup>. Майже у всіх пацієнтів з ГПНХ-3 після ТП розвинулися ускладнення, особливо зі сторони легень і нирок, а також інфекційні, порівняно з пацієнтами без ГПНХ або з ГПНХ-1 і -2. Це підкреслює необхідність спеціального лікування при проведенні трансплантації пацієнтам з ГПНХ-3, з повторним систематичним скринінгом на наявність інфекції та ретельним моніторингом параметрів функціонування нирок і дихання<sup>434</sup>. Інший момент полягає в тому, що деякі пацієнти з ГПНХ є потенційно занадто хворими для ТП. В контексті дефіциту донорської печінки, потенційна користь від ТП для пацієнтів з ГПНХ має бути збалансована з нормуванням. Отже, необхідні додаткові дані для визначення медичної марності у пацієнтів з ГПНХ<sup>425,434</sup>. Однак, якщо ТП є протипоказаною або недоступною для пацієнтів з органною недостатністю  $\geq 4$  або  $> 64$  за шкалою CLIF-C ACLF на 3-7 день після діагностики ГПНХ-3, інтенсивну підтримку функціонування органів потрібно припинити через марність<sup>425</sup>.

### Рекомендації

- На даний момент не існує специфічної терапії ГПНХ, крім противірусної терапії у пацієнтів з ГПНХ, спричиненої реактивацією інфекції вірусу гепатиту В. Лікування ГПНХ має базуватися на підтримці функції органів і боротьбі з провокуючими факторами (див. пункт нижче) та супутніми ускладненнями. Пацієнтів потрібно лікувати у відділеннях проміжної терапії або інтенсивної терапії. Функцію органів, зокрема печінки, нирок, головного мозку, легень, коагуляцію та кровообіг, потрібно часто й ретельно контролювати протягом госпіталізації, оскільки ГПНХ є динамічним станом. Однак моніторинг і лікування мають бути індивідуальними відповідно до конкретних обставин, переважно віку пацієнтів і наявності супутніх захворювань (**III;1**).
- Рекомендується раннє виявлення та лікування факторів, що провокують ГПНХ, зокрема бактеріальних інфекцій. Однак, у деяких пацієнтів ГПНХ прогресує, незважаючи на лікування провокуючих факторів (**III;1**).
- У пацієнтів з ГПНХ, спричиненого інфекцією вірусу гепатиту В, потрібно якомога раніше починати застосування аналогів нуклеозиду (тенофовір, ентекавір) (**I;1**).
- Рекомендується раннє направлення пацієнтів з ГПНХ до центрів ТП для негайної оцінки можливості проведення процедури (**II-3;1**).
- Можна запропонувати припинення поточної інтенсивної терапії у пацієнтів, які не є кандидатами на ТП, з недостатністю 4 або більше органів після тижня відповідного інтенсивного лікування (**II-2, 2**).
- Незважаючи на обнадійливі результати, на даний момент не можна рекомендувати введення Г-КСФ (**1;2**).

## **Відносна надниркова недостатність Визначення та патофізіологія**

Відносна надниркова недостатність (ВНН) – це стан неадекватної відповіді кортизолу на стрес на фоні тяжкого захворювання<sup>435</sup>, яке також називається «кортикостероїдна недостатність, зумовлена критичним станом» (CIRCI)<sup>436</sup>. ВНН також описувалася у пацієнтів з цирозом і хоча хвороба, в основному, спостерігається у тяжкохворих пацієнтів із сепсисом або септичним шоком (68,9%), вона також вражає некритично пацієнтів з цирозом (41,8%), включно пацієнтів з компенсованим цирозом<sup>437-442</sup>. Патофізіологія ВНН при цирозі є недостатньо визначеною. Пригнічення активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, зниження ефективної волемії, що може погіршити перфузію надниркових залоз, а також порушення синтезу холестерину та посилення продукування прозапальних цитокінів, ймовірно, сприяють погіршенню стероїдогенезу надниркових залоз<sup>443,444</sup>. Дисфункція надниркових залоз послаблює дію ангіотензину II, норадреналіну та вазопресину на судинну систему, що призводить до подальшої активності симпатичної нервової системи<sup>445</sup>. Ці ефекти можуть погіршити серцево-циркуляторну дисфункцію прогресуючого цирозу та сприяти надмірному росту кишкових бактерій, а отже, БТ через порушення перистальтики кишківника<sup>445</sup>. Це пояснює, чому ВНН при декомпенсованому цирозі асоціюється з більш високою ймовірністю виникнення тяжкого сепсису та ГРС 1 типу, а також вищим рівнем смертності в короткостроковій перспективі<sup>437,446</sup>.

### **Діагностика**

На діагностику ВНН впливає метод, що застосовується, оскільки з цією метою можна використовувати вимірювання загального рівню кортизолу в сироватці крові або на початковому етапі, або після стимуляції за допомогою короткого тесту з введенням стандартної або низької дози синактену<sup>447</sup>. В консенсусних заявах Американського коледжу медицини невідкладних станів рекомендовано посилатися на рівень загального дельта-кортизолу в сироватці <250 нмоль/л (9 мкг/дл) після введення адренкортикотропного гормону або випадкового загального кортизолу <276 нмоль/л (10 мкг/дл) у тяжкохворих пацієнтів<sup>436</sup>. Немає причин не використовувати ці показання у пацієнтів з цирозом. Однак, діагностика ВНН на основі загальної концентрації кортизолу в сироватці крові, яка вимірюється за допомогою стандартних аналізів, може бути помилковою через знижені рівні кортизол-зв'язуючого глобуліну (КЗГ) і альбуміну в сироватці крові, які часто спостерігаються у пацієнтів з цирозом печінки. Це може призвести до переоцінки ВНН, оскільки понад 90% кортизолу в кровотоці зв'язується цими білками<sup>448</sup>. Оцінка концентрації вільного кортизолу в сироватці подолає це обмеження. Концентрації вільного кортизолу в сироватці <50 нмоль/л на початковому рівні або <86 нмоль/л (9 мкг/дл) після адренкортикотропного гормону свідчить про наявність ВНН у тяжкохворих пацієнтів<sup>449</sup>. При порівнянні діагностики ВНН у клінічно стабільних пацієнтів із цирозом на основі загального або вільного кортизолу в плазмі, виявилася явна

розбіжність, оскільки поширеність ВНН становила 58% при використанні критеріїв загального кортизолу та 12% – критеріїв вільного кортизолу, з піковим рівнем у плазмі <33 нмоль / після стимуляції<sup>450</sup>. На жаль, методи визначення вільного кортизолу є складними та дорогими, тому не використовуються в рутинній клінічній практиці. Сурогатні методи, які були запропоновані для розрахунку вільного кортизолу в плазмі<sup>451,452</sup>, здається, не є повністю надійними для пацієнтів з цирозом<sup>450</sup>. З цих причин, увагу звернули на кортизол слини, оскільки він корелює з рівнем вільного кортизолу незалежно від концентрації зв'язуючих білків<sup>453,454</sup>. Вихідний рівень кортизолу в слині <1,8 нг/мл (<0,18 мкг/дл) або приріст <3 нг/мл (0,3 мкг/дл)<sup>453</sup> після короткого тесту з синактеном стандартної дози є ознакою ВНН. Однак, навіть оцінка кортизолу в слині не позбавлена недоліків<sup>454</sup>.

***Коментар робочої групи:** синактен – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою тетракозактид, на момент розробки даної клінічної настанови в Україні не зареєстровано.*

### **Рекомендація**

- Діагностика ВНН має базуватися на рівні загального дельта-кортизолу в сироватці крові після ін'єкції 250 мкг кортикотропіну <248 нмоль/л (9 мкг/дл) або рівні випадкового загального кортизолу <276 нмоль/л (<10 мкг/дл) (**II- 2,1**). Оскільки на концентрацію вільного кортизолу в сироватці крові можуть впливати знижені рівні КЗГ і альбуміну в сироватці крові, які часто спостерігаються у пацієнтів з цирозом печінки, перевага може надаватися визначенню рівня кортизолу в слині (**II-2;2**).

### **Лікування відносної надниркової недостатності**

Невідомо, чи має якусь цінність додаткове застосування кортизолу при клінічно стабільному цирозі з ВНН. Ефекти лікування ВНН у тяжкохворих пацієнтів із цирозом оцінювалися в двох дослідженнях. В першому дослідженні 17 пацієнтів із цирозом та сепсисом, у яких було діагностовано ВНН, отримували в/в гідрокортизон (50 мг/6 год) і порівнювалися з 50 послідовними пацієнтами з цирозом і септичним шоком, які раніше були госпіталізовані до того самого відділення інтенсивної терапії, але не отримували стероїди. У пацієнтів, які отримували лікування гідрокортизоном, спостерігався більш високий рівень усунення шоку, виживаності у відділенні інтенсивної терапії і виживаності в стаціонарі<sup>455</sup>. В другому дослідженні 57 пацієнтів із цирозом, септичним шоком і ВНН були рандомізовані на отримання або в/в 50 мг гідрокортизону, або фізіологічного розчину кожні 6 годин до досягнення гемодинамічної стабільності, з послідовним зниженням дози стероїдів протягом 8 днів. У пацієнтів, які отримували гідрокортизон, спостерігалися нижчі дози вазопресорів і більша частота усунення шоку.

Однак, між двома групами не відмічалось різниці в 28-денній смертності. Крім того, рецидив шоку та ШКК частіше спостерігалися в групі гідрокортизону<sup>456</sup>.



### Рекомендація

- На сьогодні лікування ВНН гідрокортизоном (в дозі 50 мг/6 год) не може рекомендуватися (I-2).

### Серцево-легеневі ускладнення

#### Циротична кардіоміопатія

##### *Визначення та патофізіологія*

Циротична кардіоміопатія (ЦКМ) відноситься до хронічної серцевої дисфункції у пацієнта зі встановленим цирозом, що характеризується притупленою скорочувальною реакцією на навантаження (фармакологічне / хірургічне або запальне) і зміненою діастолічною релаксацією, часто пов'язаною з електрофізіологічними порушеннями, такими як подовження інтервалу QT. Ці явища виникають за відсутності будь-яких інших захворювань серця<sup>457</sup>. Вважається, що системне запалення є ключовим фактором, що викликає дисфункцію міокарда, пов'язану з порушенням діастолічної релаксації і зниженням фракції викиду лівого шлуночка, однак є лише кілька контрольованих досліджень на цю тему<sup>193,458,459</sup>. Напруга зсуву, створювана портальною гіпертензією, яка проявляє механічні зусилля на волокна міокарда, також може відігравати певну роль<sup>460</sup>. ЦКМ є в основному субклінічною, але її присутність впливає на прогноз при пізній стадії захворювання<sup>461</sup> та, безумовно, впливає на хід втручань, таких як ТВПШ і ТП<sup>462</sup>.

#### Діагностика

*Визначення характеристик систолічної дисфункції при циротичній кардіоміопатії*

Систолічна дисфункція означає порушення скорочувальної відповіді лівого шлуночка на навантаження при ЕхоКГ, що визначає фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) в спокої <55%. Для більшості пацієнтів з цирозом систолічна функція в спокої є нормальною або навіть підвищеною через гіпердинамічну циркуляцію та знижене постнавантаження для підтримки серцевого викиду. Щоб дослідити систолічну дисфункцію при цирозі, необхідно спровокувати циркуляторний стрес або медикаментозно, або за допомогою фізичних вправ. Тоді систолічна дисфункція проявляється як відсутність належної скорочувальної відповіді лівого шлуночка на прикладене навантаження. З прогресуванням захворювання поступове зменшення спротиву периферійних судин викриває систолічну дисфункцію. Більш ранні дослідження оцінювали відповідь серця на фізичне навантаження за результатами радіонуклідної вентрикулографії під час фізичних навантажень. Вони продемонстрували недостатнє абсолютне та відсоткове збільшення серцевого викиду<sup>464</sup> або навіть відсутність збільшення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) при фізичному навантаженні у пацієнтів з цирозом печінки<sup>463</sup>. Схожі результати спостерігалися навіть на тлі підвищених рівнів норадреналіну, що свідчать про те, що реактивність серцево-судинної системи на симпатичний стимул порушується у хворих на цироз печінки<sup>465</sup>. Більш пізні дослідження використовували стрес-ЕхоКГ фармакологічного навантаження, щоб показати загальмовану відповідь<sup>466</sup>. Однак, інші дослідження з використанням МРТ серця показали

нормальні хронотропні та інотропні відповіді, що свідчить про те, що використовувані методи є варіабельними<sup>467</sup>.

#### *Візуалізація деформації міокарда для оцінки систолічної дисфункції*

Візуалізація деформації міокарда є новітнім ехокардіографічним методом оцінки ступеня скорочення м'язових волокон міокарда («стрейну»), що впливає на рух серцевої стінки. Вважається, що вимірювання глобальної систолічної деформації лівого шлуночка (GLS) в поздовжньому напрямку є чутливим маркером систолічної функції лівого шлуночка та полегшує оцінку систолічної дисфункції в стані спокою<sup>468,469</sup>, а також має прогностичне значення при серцевій недостатності<sup>470</sup>. Дослідження візуалізації напруження при цирозі показали різні результати; деякі демонструють порушення систолічного напруження у пацієнтів порівняно зі здоровими людьми з контрольної групи, хоча й без кореляції зі шкалою Чайлда-П'ю<sup>471,472</sup>. Інші демонструють систолічне напруження в межах норми та на яке не впливає наявність асцити<sup>473,474</sup>. Однак, коли пацієнти проходять ТП, систолічне напруження покращується<sup>471</sup>.

#### *Визначення характеристик діастолічної дисфункції при циротичній кардіоміопатії*

Щодо характеристики діастолічної дисфункції використовували численні ехокардіографічні критерії разом із доплерівською оцінкою трансмітрального кровотоку, включно з співвідношенням раннього діастолічного/передсердного наповнення (E/A), швидкості раннього діастолічного наповнення/мітрального кільця (E/e') і трикуспідальну систолічну швидкість струменю. На такі виміри впливають зміни переднавантаження і постнавантаження при портальній гіпертензії. Останні рекомендації Американського товариства ехокардіографії (ASE) та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації для оцінки діастолічної дисфункції рекомендують такі критерії на основі нормальної ФВЛШ (часто буває при цирозі)<sup>475</sup>:

1. Середнє E/e' > 14
2. Швидкість септальної e' < 7 см/с АБО швидкість латеральної e' < 10 см/с
3. Швидкість трикуспідальної регургітації > 2,8 м/с
4. Індекс об'єму лівого передсердя (ЮЛП) > 34 мл/м<sup>2</sup>

Діастолічна дисфункція призводить до порушення релаксації лівого шлуночка, аномального наповнення лівого передсердя та збільшення об'єму лівого передсердя. Дійсно, збільшений ЮЛП асоціюється з більшим ризиком серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця<sup>476</sup>. На підставі цих рекомендацій діастолічна дисфункція класифікується таким чином: I ступінь, якщо відповідає одному з трьох основних критеріїв (1, 3 і 4 вище); і II ступінь, якщо відповідає двом або більше критеріям.

Проте, в описах поширеності діастолічної дисфункції при цирозі має місце неоднорідність, яка частково відображає різні ехографічні техніки та/або застосовані діагностичні критерії, а також вплив вазоактивних засобів, таких як бета-блокатори та терліпресин.

Декілька досліджень із застосуванням співвідношення E/A ≤ 1 критерію продемонстрували збільшення лівого передсердя у пацієнтів з асцитом і

прогресуючою формою захворювання<sup>464,477</sup>. E/A, та, що важливо, у всіх дослідженнях немає жодного зв'язку з етіологією<sup>478</sup>. У пацієнтів, які лікувалися за допомогою ТВПШ, не було зв'язку з етіологією, але діастолічна дисфункція демонструє позитивну кореляцію з більш високим балом за шкалою MELD<sup>462,479</sup>. Подальше дослідження з використанням співвідношення E/e' щодо визначення діастолічної дисфункції у пацієнтів з асцитом і підвищеним рівнем реніну в плазмі продемонструвало, що підвищення E/e' було незалежним предиктором розвитку ГРС 1 типу та смертності протягом одного року<sup>480</sup>. Навпаки, інші дослідження не можуть продемонструвати чіткий зв'язок із тяжкістю захворювання або виживаністю<sup>460,472,481</sup>, хоч в двох дослідженнях не вказані ехо-критерії<sup>460,472</sup>. Дослідження з використанням критеріїв ЮЛП свідчать про більш тісний зв'язок між збільшенням лівого передсердя та хворобою класу С за шкалою Чайлда-П'ю<sup>482</sup>.

Новіші методи, на зразок МРТ серця з «Т1-картуванням» та пізнім підсиленням гадолінієм, застосовуються для оцінки можливості модулювання фіброзом або набряком функції міокарда при таких станах, як амілоїдоз і хвороба Фабрі<sup>483</sup>. Література на тему використання цих методів при захворюваннях печінки є дуже обмеженою. Нещодавнє дослідження за участю пацієнтів із хронічним гепатитом С не показало суттєвої різниці між параметрами ехографії порівняно з контрольною групою, але продемонструвало нижчий міокардіальний час Т1 після введення контрастної речовини та вищі коефіцієнти розподілу, що вказує на дифузний фіброз міокарда<sup>484</sup>.

### **Природна динаміка**

*Вплив фізіологічного стресу, пов'язаного із захворюванням: сепсис, декомпенсація та/або шлунково-кишкова кровотеча*

Існують обмежені дослідження оцінки серцевої діяльності під час декомпенсації гострого цирозу та пов'язаної з нею гемодинамічної нестабільності. В дослідженні декомпенсації гострого цирозу зі СБП було показано, що в підгрупі з ГРС на момент встановлення діагнозу спостерігався нижчий серцевий викид, що зворотно корелювало з високими показниками запалення<sup>193</sup>. Подальше дослідження, проведене тією ж групою, виявило, що пацієнти з ГРС мали серцевий викид, який був додатково знижений під час спостереження, порівняно з пацієнтами, у яких після СБП не розвинувся ГРС, і ці пацієнти мали більш високі рівні норадреналіну та реніну в плазмі крові<sup>485</sup>. Інші дослідження підсумовують ці результати, демонструючи зниження кровотоку в нирках і, що важливо, припускають, що пацієнти з низьким серцевим індексом також мають підвищений рівень смертності<sup>192,485</sup>.

Стосовно системного запалення та сепсису одне дослідження показало, що рівні білка, який зв'язує ліпополісахариди (LBP) (сурогат БТ та ліпополісахариду), у пацієнтів з асцитом асоціюються зі значною діастолічною дисфункцією та збільшенням лівого передсердя. Співвідношення E/e' у цих пацієнтів корелювало з рівнями LBP. Ці дані підтверджують результати експериментальних досліджень, які показали роль запалення, передачі сигналів

через інфламмасому та активації макрофагу, як ключових патологічних процесів, пов'язаних з дисфункцією міокарда<sup>486-488</sup>.

Гостра ШКК при цирозі печінки закономірно пов'язана зі значними гемодинамічними розладами та не вивчалася систематично стосовно функції серця. Дані оцінки хронотропної функції свідчать про те, що інтервал QTc збільшується у пацієнтів з цирозом під час епізоду гострої кровотечі порівняно з пацієнтами без цирозу, а також що це пов'язано з більш високими балами за шкалою MELD і незалежно прогнозує виживаність<sup>489</sup>. Це контрастує з більш пізнім дослідженням, яке не продемонструвало чіткого зв'язку між подовженням QTc і смертністю<sup>490</sup>. Можливими причинами такої неоднорідності результатів є непостійна природа вазоактивних агентів та їх відповідних доз, необхідних для зупинення кровотечі в цих дослідженнях. Наприклад, одне дослідження показало, що терліпресин зменшує серцевий викид на 17%, а зменшення рухливості стінки після терліпресину корелює зі шкалою Чайлда-П'ю<sup>491</sup>.

#### *Вплив втручань на циротичну кардіоміопатію*

ТВПШ. Серцевий резерв є основним клінічним критерієм для планового розміщення ТВПШ, а 2D ехо для оцінки ФВЛШ є стандартною практикою. Незважаючи на це, у деяких пацієнтів після встановлення ТВПШ спостерігається декомпенсація серцевої діяльності. Кілька досліджень показують зв'язок між наявністю діастолічної дисфункції під час встановлення ТВПШ і низькою виживаністю<sup>462,479</sup>. І навпаки, інші не продемонстрували жодної різниці у виживаності між пацієнтами з діастолічною дисфункцією на момент встановлення ТВПШ і пацієнтами без неї<sup>492</sup>. Однак, загалом дослідження свідчать про збільшення об'єму лівого шлуночка та передсердя з часом, припускаючи, що такі пацієнти можуть мати більший ризик розвитку серцевої недостатності в майбутньому, на основі літератури щодо ішемічної хвороби серця та дилатаційної кардіоміопатії<sup>476,493</sup>.

Трансплантація печінки. Як дані про вплив ускладнень цирозу печінки на серцеву функцію є різними, так само дані про вплив фізіологічного стресу від ТП на пацієнтів із наявною серцевою дисфункцією є неоднорідними, переважно через різні застосовані критерії ехографії і порогові значення.

В одному дослідженні за участю 173 реципієнтів трансплантата оцінювали систолічну (фракція викиду в стані спокою <55%) та діастолічну (співвідношення E/A <1 або час уповільнення >200 мс) дисфункцію, та повідомляли про її виникнення у 2% і 43% пацієнтів відповідно. Встановлено, у більш старших за віком пацієнтів з діастолічною дисфункцією її наявність не впливає на результати<sup>494</sup>. Навпаки, в іншому дослідженні для оцінки тяжкості серцевої дисфункції використовували ехографію та рівні мозкового натрійуретичного пептиду (МНП). У пацієнтів з вищими рівнями МНП (>391) в перший день спостерігалася тенденція до вищого рівня смертності та потреба в більш тривалому діалізі після трансплантації. З них, підгрупа з рівнями МНП >567 мала фракцію викиду <50%, і деякі з цих пацієнтів померли від кардіогенного шоку протягом 72 годин після трансплантації. Розтин цих

пацієнтів показав дифузний фіброз міокарда. Переважно, рівні МНП мали тенденцію до зниження до нормальних значень протягом тижня<sup>495</sup>.

В подальшому дослідженні було проведено детальну ехо-оцінку, включно з оцінкою деформації міокарда за допомогою спекл-трекінгу, у пацієнтів, які проходили ТП, порівняно з пацієнтами без трансплантації протягом середнього періоду спостереження 18 місяців. Якщо у пацієнтів до трансплантації спостерігалось збільшення маси лівого шлуночка та діастолічна дисфункція, то після трансплантації мало місце суттєве покращення систолічного напруження та зменшення маси лівого шлуночка. Навпаки, у пацієнтів з цирозом, яким не було проведено трансплантацію, спостерігалось збільшення маси лівого шлуночка, хоча систолічне напруження істотно не змінилося<sup>471</sup>. Це означає, що деякі з патофізіологічних змін при ЦКМ, такі як збільшення маси та розміру лівого шлуночка, є зворотними із зникненням захворювання. Проте, дослідження з вичерпною характеристикою функції серця після трансплантації є обмеженими.

### **Прогноз при циротичній кардіоміопатії**

Дані про зв'язок серцевої дисфункції (особливо діастолічної дисфункції) з виживаністю є мінливими. Деякі проспективні дослідження, незважаючи на детальну оцінку пацієнтів, зокрема з асцитом і використанням спекл-трекінгу, не показують зв'язку між серцевою дисфункцією та виживаністю, навіть серед пацієнтів з більшою декомпенсацією<sup>473,496</sup>. Багато пацієнтів у цих дослідженнях мають ознаки діастолічної дисфункції, а деякі навіть прогресуючої діастолічної дисфункції II ступеня, хоча значення GLS в цих дослідженнях знаходяться в межах норми.

І навпаки, інші дослідження показують зв'язок між наявністю діастолічної дисфункції і більш високим рівнем смертності протягом 2 років, причому діастолічна дисфункція коливається від 38-67%, особливо у пацієнтів із тяжким асцитом<sup>461,497</sup>. Справді, в одному з таких досліджень багаточинний аналіз показав, що діастолічна дисфункція лівого шлуночка є незалежним предиктором смертності<sup>461</sup>. Інше дослідження спостерігало за 80 пацієнтами для оцінки однорічної смертності, виявивши, що 46% мали діастолічну дисфункцію за ехо-критеріями, а приблизно половина з них – дисфункцію II ступеня, і в цій групі середній артеріальний тиск був нижчим, а показник за шкалою MELD вищим, ніж у пацієнтів із захворюванням I ступеня. Наявність діастолічної дисфункції була пов'язана з вищим ступенем асциту та рівнями реніну в плазмі крові, і у 38% цих пацієнтів спостерігалися ознаки ГРС I типу. Рівень виживаності становив 95% у пацієнтів без діастолічної дисфункції порівняно з 79% у пацієнтів з дисфункцією I ступеня та 39% з діастолічною дисфункцією II ступеня. Співвідношення E/e' було незалежним предиктором виживаності<sup>480</sup>.

### **Рекомендації**

- Ехокардіографічну оцінку пацієнтів з цирозом потрібно проводити за допомогою тесту динамічного навантаження через або медикаментозне, або фізичне навантаження, враховуючи, що систолічна дисфункція може маскуватися гіпердинамічним кровообігом і зниженим постнавантаженням.

Нездатність збільшити серцевий викид після фізіологічного/фармакологічного навантаження (і за відсутності впливу бета-блокади) вказує на систолічну дисфункцію (II-1;1).

- Візуалізація деформації міокарда та оцінка GLS можуть служити чутливим маркером систолічної функції лівого шлуночка, а також полегшити її оцінку в стані спокою та у пацієнтів з декомпенсацією (II-2;2). МРТ серця також може виявити структурні зміни. Однак, з усіма цими методами, існує потреба в більш контрольованих дослідженнях і кореляції з клінічними кінцевими точками (III;2).

- Діастолічна дисфункція може виникнути як рання ознака кардіоміопатії за умови нормальної систолічної функції, і її потрібно діагностувати за допомогою останніх рекомендацій ASE, а саме: середнє  $E/e' > 14$ ; швидкість трикуспідальної регургітації  $> 2,8$  м/с та ІОЛП  $> 34$  мл/м<sup>2</sup> (II-1;1).

- У пацієнтів з ГД цирозу зниження серцевого викиду (як прояв ЦКМ) має прогностичне значення, оскільки пов'язане з розвитком ГПН (зокрема гепаторенальної дисфункції) після таких інфекцій, як СБП (II-1;1).

- Подовження інтервалу QT є поширеним явищем при цирозі печінки, і його можна оцінити, оскільки це може вказувати на несприятливий кінцевий результат. Препарати, які можуть подовжувати інтервал QT, потрібно застосовувати з обережністю (II-2;2).

- Детальна функціональна характеристика серцевої діяльності має бути частиною оцінки для встановлення ТВПШ (II-2;2) або проведення ТП (II-1;1).

- Для оцінки систолічної та діастолічної функції при цирозі необхідні стандартизовані критерії і протоколи (II-2;2).

### **Гепатопульмональний синдром**

#### **Визначення та клінічні прояви**

Зв'язок хронічного захворювання печінки з респіраторними симптомами та гіпоксією є добре відомим. Чотири основні ускладнення з боку легень, які можуть виникнути у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки, це: пневмонія, печінковий гідроторакс, ГПС і портопульмональна гіпертензія (ППГ). ГПС визначається як порушення легеневої оксигенації, спричинене внутрішньолегеневою вазодилатацією та, рідше, плевральними та легневими артеріовенозними комунікаціями, що виникає в клінічних умовах портальної гіпертензії<sup>498,499</sup>. Найчастіше його діагностують у пацієнтів із цирозом<sup>498,499</sup> і портальною гіпертензією<sup>500</sup>, але також описують у пацієнтів з допечінковою портальною гіпертензією<sup>501</sup>, з венозною обструкцією, але без цирозу, і навіть у пацієнтів з гострим або хронічним гепатитом<sup>500</sup> (Таблиця 12). Тяжке порушення функції печінки та специфічна етіологія захворювання печінки не є необхідними передумовами розвитку ГПС<sup>498</sup>, виходячи з профілів пацієнтів, які знаходились під спостереженням. Щодо поширеності, ГПС спостерігався у 10% пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом, 15-23% пацієнтів з цирозом і 28% пацієнтів із синдромом Бадда-Кіарі<sup>502-504</sup>. Однак, поширеність ГПС відмічена у пацієнтів з цирозом, які проходять оцінку на ТП, коливається в межах 5-32%<sup>504-508</sup>, тоді як

дилатацію внутрішньолегених судин (ДВЛС) можна виявити за допомогою ехокардіографії у 50-60 % пацієнтів з цирозом, які проходять оцінку на ТП. Схоже, що між ГПС і ЦКМ немає жодного зв'язку<sup>504</sup>. Клінічні прояви ГПС у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки передусім включають задишку та платіпное<sup>498,502,506</sup>. Задишка є найпоширенішою респіраторною скаргою у пацієнтів із ГПС, але вона не є специфічною. Її початок є підступним, зазвичай відбувається під час фізичного навантаження. Платіпное, тобто недостатність дихання, що посилюється під час сидіння та зменшується у положенні лежачи на спині, є менш чутливою, але більш специфічною ознакою у цих пацієнтів. Гіпоксемія при фізичному навантаженні або в спокої є поширеною, і вона посилюється у вертикальному положенні (ортодеоксія). Під час фізичного обстеження немає жодних симптомів або характерних ознак ГПС. Проте, тахіпное та поліпное, симптом барабанних паличок та/або ціаноз у пацієнтів із характерними ознаками хронічного захворювання печінки свідчать про наявність ГПС<sup>498,502,506</sup>.

### Патофізіологія

Патофізіологія ГПС характеризується ДВЛС, що виникає в межах легеневого артеріального кровообігу. Ця судинна аномалія складається з дифузних або локалізованих аномально розширених легених капілярів і, рідше, плевральних і легених артеріовенозних комунікацій<sup>509</sup>, що призводить до порушення оксигенації венозної крові під час її проходження через легенево коло кровообігу. ДВЛС погіршує співвідношення вентиляція/перфузія (V/Q) і може призвести до анатомічного та функціонального шунтування, що викликає гіпоксемію (Рис. 10). У пацієнтів із прогресуючим цирозом печінки це призводить до незначного збільшення внутрішньолегенового шунтування крові, яке є більш вираженим у пацієнтів із ГПС. Послідовне збільшення шунтування та невідповідності V/Q у вертикальному положенні є причиною ортодеоксії<sup>510</sup>.

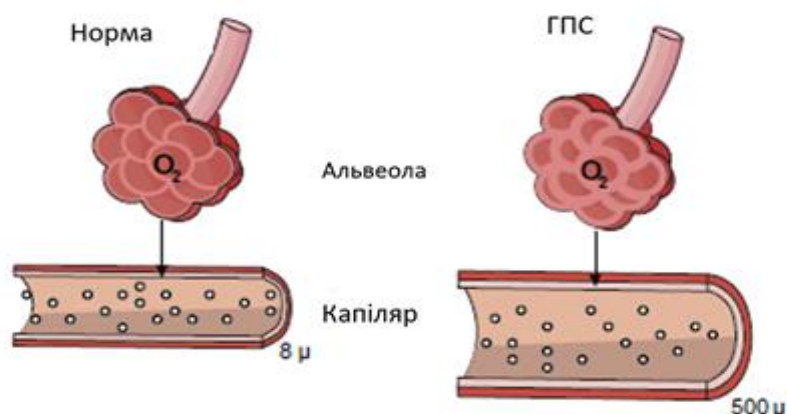
### Таблиця 12. Критерії діагностики гепатопульмонального синдрому

<b>Гіпоксія з парціальним тиском кисню &lt;80 мм рт.ст. або альвеолярно-артеріальним градієнтом кисню <math>\geq 15</math> мм рт.ст. в навколишньому атмосферному повітрі (<math>\geq 20</math> мм рт.ст. у пацієнтів старше 65 років)</b>
<b>Дефект легених судин із позитивними результатами ехокардіографії з контрастним підсиленням або аномальне накопичення в головному мозку (&gt;6%) при радіоактивному скануванні перфузії легень</b>
Зазвичай на фоні портальної гіпертензії, зокрема: - печінкової портальної гіпертензії внаслідок цирозу - допечінкової або печінкової портальної гіпертензії у пацієнтів без провідного діагнозу цирозу
Рідше на фоні: - гострої печінкової недостатності, хронічного гепатиту

Всі критерії визначені за допомогою ехокардіографії з позитивним контрастуванням (зокрема контрастування мікропухирців лівих камер серця через тришість циклів після пасажу правого передсердя). Скорочена формула для альвеолярно-артеріального градієнта має такий вигляд:  $PaO_2 - PaO_2 = (FIO_2$

$[P_{atm} - P_{H_2O}] - [P_{aCO_2}/0,8] - P_{aO_2}$ , де  $P_{aO_2}$  позначає парціальний тиск альвеолярного кисню,  $P_{aO_2}$  парціальний тиск артеріального кисню,  $FIO_2$  частка вдихуваного кисню,  $P_{atm}$  атмосферний тиск,  $P_{H_2O}$  парціальний тиск водяної пари при температурі тіла, а  $P_{aCO_2}$  парціальний тиск артеріального вуглекислого газу (0,8 відповідає стандартному коефіцієнту газообміну в стані спокою); нормальний діапазон становить від 4 до 8 мм рт.

*Коментар робочої групи: В Україні для визначення даних показників застосовується газометрія.*



**Рис. 10.** Патофізіологія гепатопульмонального синдрому (взята з літературного джерела 498). ГПС, гепатопульмональний синдром.

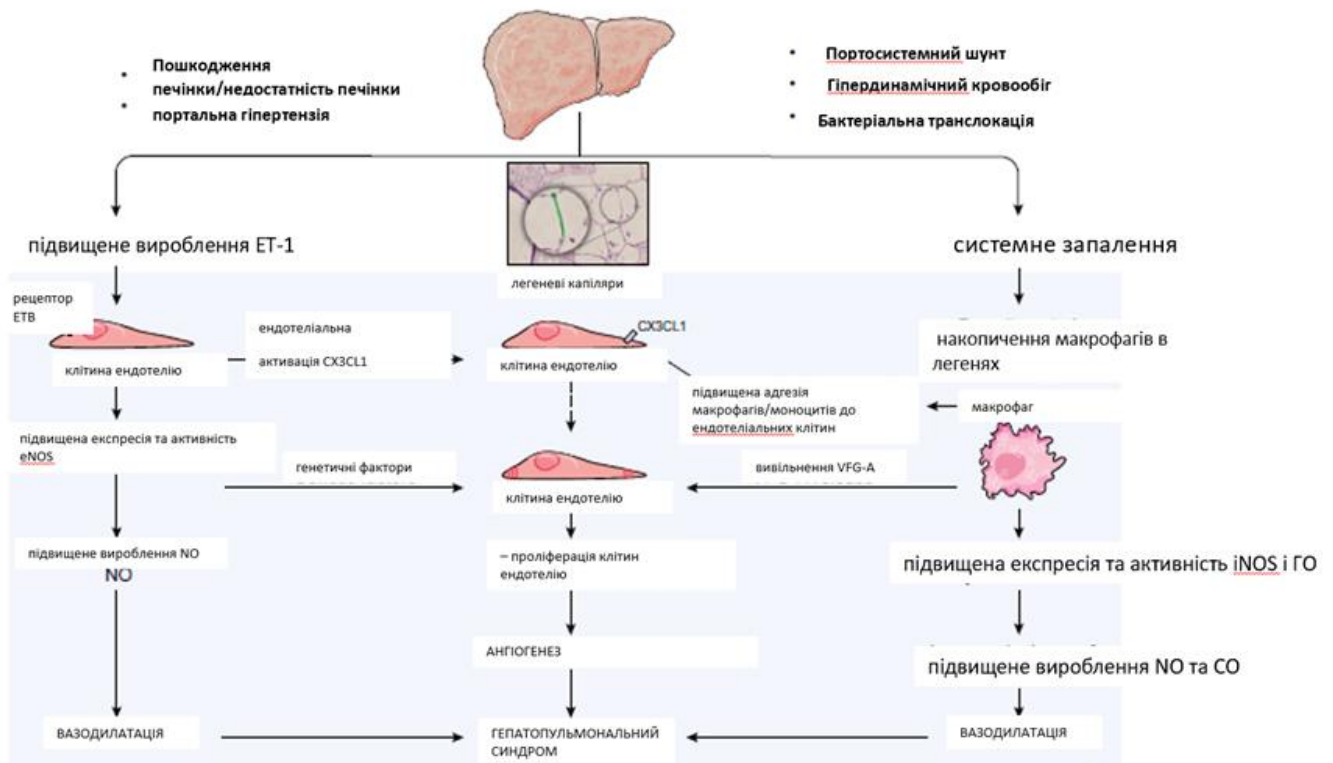
Патогенез ДВЛС, ймовірно, є багатофакторним (Рис. 11). Вивільнення оксиду азоту, який є потужним вазодилататором, відіграє вирішальну роль у розвитку ГПС. Підвищений синтез оксиду азоту в легеновому кровообігу пов'язаний з підвищеною експресією та активністю двох ізоформ синтази оксиду азоту (NOS) – ендотеліальної NOS (eNOS) та індукцйбельної NOS (iNOS)<sup>511-516</sup>. Тим часом БТ і пов'язана з БТ ендотоксимія, і прозапальна відповідь також сприяють накопиченню макрофагів у легеновому мікроциркуляторному руслі<sup>517</sup>. Ендотеліальна активація фракталкіну (CX3CL1), хемокіну у легенях може сприяти прикріпленню моноцитів у легеновій мікроциркуляції<sup>518</sup>. Моноцити експресують iNOS і виробляють гемоксигеназу-1, що призводить до збільшення виробництва монооксиду вуглецю, ще більше посилюючи вазодилатацію<sup>519</sup>. CX3CL1 і васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF) А, що виробляється циркулюючими моноцитами, також сприяють ангіогенезу, нещодавно визнаному ще одним патогенетичним фактором легенової ДВЛС в експериментальному ГПС<sup>520-522</sup>. Зниження регуляції мікроРНК-199 а-5р нещодавно було описано в якості механізму, що сприяє проліферації мікросудинних ендотеліальних клітин легень і, відповідно, патогенезу ГПС<sup>523</sup>. Поліморфізм генів, задіяних у регуляції ангіогенезу, також пов'язувався з ризиком ГПС у пацієнтів з цирозом<sup>524</sup> (Рис. 11). Нарешті, нещодавно було виявлено, що розувастантин, знижуючи експресію білка ядерного фактора каппа-



В і VEGF-1,2, а також Rho-асоційованої А-кінази, може покращити внутрішньолегеневий ангіогенез і альвеолярно-артеріальний градієнт тиску кисню у щурів з перев'язкою загальної жовчної протоки<sup>525</sup>.

### Діагностика

У пацієнтів з портальною гіпертензією та клінічною підозрою на ГПС слід оцінити парціальний тиск кисню ( $P_{aO_2}$ ) серед газів артеріальної крові (ГАК). Якщо  $P_{aO_2}$  нижче 80 мм рт.ст. й альвеолярно-артеріальний градієнт кисню ( $P[A-a]O_2$ )  $\geq 15$  мм рт.ст. під час дихання навколишнім повітрям на рівні моря, потрібно виконати подальші дослідження (Таблиця 12). Для дорослих  $\geq 65$  років використовується порогове значення  $P[A-a]O_2 \geq 20$  мм рт.ст.<sup>526</sup> Однак, потрібно підкреслити, що хоча ці критерії є загальноприйнятими, що дозволяє уніфікувати діагностичні методи й тим самим краще зрозуміти хворобу, вони базуються на консенсусі експертів. Пульсоксиметрія опосередковано вимірює насиченість киснем ( $SpO_2$ ), є неінвазивною та може бути корисною з метою діагностики ГПС у дорослих, оскільки рівень  $SpO_2 < 96\%$  визнано високочутливим (100%) і специфічним (88%) для виявлення ГПС у пацієнтів із  $P_{aO_2} < 70$  мм рт.ст., що обмежує дослідження ГАК лише 14% пацієнтів<sup>527</sup>.



**Рис. 11. Патогенез гепатопульмонального синдрому.** ET, ендотелін; eNOS, ендотеліальна синтаза оксиду азоту; iNOS, індукована синтаза оксиду азоту; NO, оксид азоту; ГО, гемоксигеназа-1; CO, моноксид вуглецю; CX3CL1, фракталкін; VEGF-A, васкулярний ендотеліальний фактор росту А.

Достовірність цього неінвазивного підходу у дітей з ГПС за останній час підтверджена не була<sup>528</sup>. Послідовні вимірювання  $SpO_2$  можуть бути корисними для моніторингу порушення оксигенації з часом у пацієнтів із ГПС. ГАК має важливе значення для визначення стадії тяжкості ГПС. ГПС можна класифікувати як легкий ( $PaO_2 \geq 80$  мм рт.ст.), помірний ( $PaO_2 60-79$  мм рт.ст.), тяжкий ( $PaO_2 50-59$  мм рт.ст.) і дуже тяжкий ( $PaO_2 < 50$  мм рт.ст.)<sup>498,500,501,503</sup>. Нещодавно було помічено, що ГПС асоціюється з підвищеним рівнем антигену фактора фон Віллебранда (vWF-Ag). Тому, vWF-Ag було запропоновано як потенційно корисний інструмент скринінгу для раннього виявлення ГПС, але необхідні подальші дослідження для його підтвердження<sup>529</sup>. УЗД грудної клітини зазвичай не є специфічним, однак може використовуватися для ефективного виключення інших супутніх захворювань легень, оскільки через легеневу вазодилатацію можна виявити лише незначне посилення легеневого малюнку за інтерстиціальним типом в нижній частині легень<sup>498,500,501,503</sup>. Зменшення дифузійної здатності монооксиду вуглецю при одному вдиху є єдиною зміною рутинного тесту легеневої функції, яка часто й постійно має відхилення у пацієнтів із ГПС. Однак, це не є специфічним і може не нормалізуватись після ТП<sup>498,500,501,503</sup>. Усі інші тести функції дихання є неспецифічними, вони показують нормальну або знижену форсовану життєву ємність легень або максимальний об'єм форсованого видиху протягом першої секунди (FEV1). Тому ці тести можна використовувати лише для виключення інших супутніх захворювань легень. КТ грудної клітини також була запропонована в якості додаткового методу для виключення іншої основної легеневої патології<sup>498, 499</sup>, хоч є мало інформації про її конкретну роль у діагностиці ГПС. Було висловлено припущення, що КТ грудної клітини може бути корисною щодо вимірювання калібру периферичних артерій і співвідношення бронхів/артерій<sup>530,531</sup>. Крім того, КТ-дослідження дає змогу визначити судинний малюнок ГПС за аналогією до артеріографії шляхом виявлення плевральних і легневих артеріовенозних комунікацій. Трансторакальна ехокардіографія з контрастним посиленням і введенням фізіологічного розчину (збовтаного для утворення мікропухирців діаметром  $>10$  мкм) є найбільш корисним методом виявлення дилатації легневих судин. Після введення перемішаного фізіологічного розчину в периферичну вену, контрастування мікробульбашок лівого передсердя протягом трьох-шести серцевих циклів після контрастування правого передсердя вказує на проходження мікробульбашок через патологічно розширене судинне ложе, оскільки мікробульбашки не проходять через нормальні капіляри<sup>532</sup>. Введення в периферичну вену міченого технецієм-99m макроагрегованого альбуміну (МАО) для сканування легень (МАО сканування) є потенційною альтернативною діагностичною процедурою, незважаючи на більшу інвазивність і меншу чутливість. Частинки розміром 20-50 мкм виходять через патологічні легеневі капіляри та залишаються в нижніх капілярних ложах, що постачаються системними артеріями, такими як артерії мозку, нирок і селезінки. Кількісна візуалізація сканування МАО в головному мозку та легнях дозволяє розрахувати ступінь шунтування<sup>533,534</sup>. Вимірювання шунтування за допомогою

сканування МАА може бути корисним як додатковий діагностичний інструмент у пацієнтів із ГПС в двох клінічних ситуаціях. По-перше, у пацієнтів із тяжкою гіпоксемією та супутнім ГПС і внутрішнім захворюванням легень, оскільки шунтування  $>6\%$  при скануванні МАА доводить значний внесок ГПС у гіпоксемію. По-друге, у пацієнтів з ГПС та дуже тяжкою гіпоксемією ( $\text{PaO}_2 < 50$  мм рт.ст.), оскільки наявність шунтування  $>20\%$  асоціюється з несприятливим кінцевим результатом після ТП<sup>535</sup>. Незважаючи на потенційну роль перфузійної сцинтиграфії легень для прогностичного використання у пацієнтів з цирозом і ДВЛС, її точність для діагностики ГПС ще належить встановити<sup>536</sup>. І нарешті, ані контрастна ехокардіографія, ані сканування МАА не можуть відрізнити дискретні артеріовенозні комунікації від дифузних прекапілярних і капілярних розширень або внутрішньосерцевого шунта. Перше розрізнення можна зробити за допомогою легеневої ангиографії. Останнє розрізнення можна зробити за допомогою черезстравохідної ехокардіографії з контрастуванням, яка безпосередньо виявляє внутрішньопередсердну перегородку. Легеневу ангиографію потрібно проводити не всім пацієнтам з підозрою на ГПС, а лише: а) пацієнтам із тяжкою гіпоксемією ( $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт.ст.), які слабо відповідають на введення 100% кисню, та б) пацієнтам із серйозною підозрою (за допомогою КТ грудної клітини) на наявність артеріовенозних комунікацій, які піддаються емболізації.

***Коментар робочої групи:** емболізація артеріовенозних сполучень бронхіальних артерій - розповсюджене в Україні ендоваскулярне втручання.*

### **Рекомендації**

- За наявності тахіпное та поліпное, симптому барабаних паличок та/або ціанозу у пацієнтів із характерними ознаками хронічного захворювання печінки, потрібно запідозрити та дослідити наявність ГПС (**II-2;1**).
- Пульсоксиметрія є інструментом скринінгу на ГПС у дорослих пацієнтів, але не у дітей. Пацієнтам із  $\text{SpO}_2 < 96\%$  потрібно провести аналіз ГАК. Якщо  $\text{PaO}_2$  нижче 80 мм рт.ст. й альвеолярно-артеріальний градієнт кисню ( $\text{P[A-a]O}_2$ )  $\geq 15$  мм рт.ст. під час дихання навколишнім повітрям, слід виконати подальші дослідження. Для дорослих  $\geq 65$  років використовується порогове значення  $\text{P[A-a]O}_2 \geq 20$  мм рт.ст. (**II-2;1**).
- Рекомендується використання контрастної (мікробульбашкової) ехокардіографії для характеристики ГПС (**II-2;1**).
- Черезстравохідну ехокардіографію з контрастуванням можна виконати для остаточного виключення внутрішньосерцевих шунтів, хоч застосування цієї методики не позбавлене ризику (**II-2;2**).
- Сканування МАА потрібно застосовувати в якості додаткового інструменту кількісної оцінки ступеня шунтування у пацієнтів із тяжкою гіпоксемією та супутнім внутрішнім захворюванням легень або для оцінки прогнозу у пацієнтів із ГПС та дуже тяжкою гіпоксемією ( $\text{PaO}_2 < 50$  мм рт.ст.) (**II-2;1**).

- Ні контрастна ехокардіографія, ні сканування МАА не можуть остаточно відрізнити дискретні артеріовенозні комунікації від дифузних прекапілярних і капілярних дилатацій або серцевих шунтів. Легеневу ангіографію потрібно проводити лише пацієнтам з тяжкою гіпоксемією ( $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт.ст.), які слабо відповідають на введення 100% кисню, та з серйозною підозрою на наявність артеріовенозних комунікацій, які піддаються емболізації (II-2;1).

### **Природна динаміка**

Природна динаміка ДВЛС і ГПС залишається неясною. Більшість пацієнтів з ДВЛС з часом зберігають нормальний газообмін, і неясно, чому у підгрупі пацієнтів з ДВЛС розвивається ГПС<sup>537</sup>. Діагноз ГПС пов'язаний з несприятливим результатом з точки зору як виживаності, так і якості життя<sup>505,507,508</sup>. Стосовно виживаності, потрібно підкреслити, що у пацієнтів, які проходили оцінку на ТП, рівень смертності був майже вдвічі вищим серед пацієнтів з ГПС в порівнянні з пацієнтами з цирозом без ГПС, незалежно від інших потенційних предикторів смертності, таких як вік, показник за шкалою MELD і супутні захворювання<sup>505</sup>. У пацієнтів з цирозом і ГПС, які не оцінювалися на ТП, п'ятирічна виживаність становила 23%, водночас у пацієнтів з цирозом без ГПС – 63%; зіставлення виконувалося за наступними параметрами: етіологія та тяжкість цирозу відповідно до класифікації Чайлда-П'ю, вік і оцінка за шкалою MELD<sup>503</sup>.

Вживаність була значно гіршою серед пацієнтів з ГПС і  $\text{PaO}_2$  менше 50 мм рт.ст. на момент встановлення діагнозу<sup>506,507</sup>.

### **Лікування**

#### *Терапевтичне лікування*

Спонтанне припинення ГПС зустрічається рідко. Затвердженого терапевтичного лікування ГПС не існує. Кілька препаратів застосовувалися для лікування ГПС із суперечливими результатами. Однак, жодного великого рандомізованого дослідження не проводилося, ймовірно, через низьку кількість пацієнтів. Дані кількох неконтрольованих клінічних досліджень та окремі дані свідчать про те, що лікування бета-блокаторами, інгібіторами циклооксигенази, системними глюкокортикоїдами та циклофосфамідом, альмітрину бісметилатом, інгаляційним оксидом азоту, інгібіторами оксиду азоту та протимікробними засобами було однаково неефективним<sup>505</sup>. Пентоксифілін також випробували для лікування ГПС у дорослих і дітей в двох невеликих пілотних дослідженнях із суперечливими результатами щодо покращення оксигенації та частими побічними ефектами з боку ШКТ<sup>538,539</sup>. У невеликому рандомізованому дослідженні встановлено зв'язок між вживанням часнику та поліпшенням  $\text{PaO}_2$ <sup>540</sup>. Проте, нещодавно було повідомлено про випадок помірної гепатотоксичності, пов'язаної з короткочасною терапією гарліцином у високих дозах, у реципієнта ТП із стійким ГПС<sup>541</sup>. Для зниження портального тиску у пацієнтів з ГПС пропонувалося встановлення ТВПШ. Однак, даних недостатньо, навіть якщо розглянути системний аналіз<sup>542</sup>. Крім того, є певне занепокоєння, що ТВПШ може посилити легеневу вазодилатацію шляхом загострення гіперкінетичної циркуляції. Таким чином, не можна надати жодних

рекомендацій щодо використання ТВПШ для лікування ГПС<sup>498,505</sup>. Зрештою, було показано, що спіральна емболізація (емболотерапія) тимчасово покращує артеріальну оксигенацію в контексті ангіографічних артеріовенозних комунікацій<sup>531,543</sup>. Випробування антагоністів рецепторів ендотеліну-1 або інгібіторів ангіогенезу у пацієнтів із ГПС станом на сьогодні не проводилося. Тому довготривала киснева терапія залишається найчастіше рекомендованим методом лікування симптомів у пацієнтів із тяжкою гіпоксемією. Однак, деякі аспекти цього лікування, такі як ефективність, вартість і дотримання режиму терапії, ще потребують оцінки.

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою альмітрин в Україні не зареєстровано.*

### **Рекомендації**

- Пацієнтам з ГПС і тяжкою гіпоксемією рекомендована довгострокова киснева терапія. Тим не менш, щодо цієї терапії немає жодних доступних даних про ефективність, переносимість, рентабельність, дотримання режиму та впливу на показники виживаності (**II-2;1**).
- Не можна запропонувати жодних рекомендацій щодо застосування лікарських препаратів або розміщення ТВПШ для лікування ГПС (**I;1**).

### *Трансплантація печінки*

Найпоширенішим і єдиним успішним методом лікування ГПС є ТП. Результатом ТП є повне припинення або значна позитивна динаміка ГПС більш ніж у 85% пацієнтів з тяжкою гіпоксемією<sup>544</sup>. В проспективному клінічному дослідженні, проведеному в епоху до MELD, виявилось, що тяжка гіпоксемія до ТП, зокрема, коли вона була пов'язана з великим шунтуванням при скануванні МАА, є дуже сильним предиктором смертності після ТП<sup>535</sup>. У 2007 році, через п'ять років після запровадження MELD у США, Об'єднана мережа обміну органами (UNOS) рекомендувала присвоїти пацієнтам із тяжким ГПС (PaO<sub>2</sub> <60 мм рт.ст.) 22 бали за шкалою MELD для початкового застосування, з подальшим їх підвищенням кожні три місяці, щоб збалансувати результати до та після ТП між кандидатами з ГПС і без ГПС<sup>545</sup>. В найбільшому ретроспективному дослідженні, де порівнювалися результати ТП у пацієнтів з ГПС до та після запровадження MELD, було виявлено, що п'ятирічна виживаність після ТП покращилася з 67% в епоху до запровадження MELD до 88% після її запровадження<sup>546</sup>. Інші дані показали, що після запровадження MELD у пацієнтів з ГПС не спостерігалось жодного зв'язку між оксигенацією до ТП та виживаністю протягом знаходження у списку очікування. Ці висновки відображають не лише результати впровадження ГПС як винятку MELD, але й покращення періопераційного ведення пацієнтів з ГПС. Регулярна оцінка тяжкості гіпоксемії може форсувати проведення ТП до виникнення дуже тяжкої гіпоксемії. Фактично, гіпоксемія може посилюватися у пацієнтів з ГПС, які перебувають у списку активної трансплантації, із середнім зниженням рО<sub>2</sub> на

5,2 мм рт.ст. на рік<sup>508</sup>, а нещодавно було підтверджено, що  $PaO_2$  кімнатного повітря  $\leq 44,0$  мм рт.ст. до ТП все ще пов'язане зі збільшеним рівнем смертності після ТП<sup>547</sup>. Тому було запропоновано проводити аналіз ГАК кожні 6 місяців, але жодне дослідження не з'ясувало ні який метод є найкращим для цього (аналіз ГАК чи пульсоксиметрія), ні як часто його слід виконувати. Незважаючи на підвищений рівень виживаності пацієнтів з ГПС після ТП в епоху MELD, нещодавно було помічено, що пацієнти з ГПС, який є винятком з MELD, мали нижчу загальну смертність порівняно з іншими пацієнтами, які очікували на ТП, що свідчить про необхідність переоцінки доцільності політики MELD щодо винятку для ГПС<sup>548</sup>. Існує дуже мало й невеликих досліджень на предмет впливу ГПС на анестезіологічні процедури, а також на лікування після ТП у відділенні інтенсивної терапії. Тим не менш, здається, що інгаляційний оксид азоту, метиленовий синій, екстракорпоральна мембранна оксигенація та неінвазивна штучна вентиляція легень можуть покращити оксигенацію одразу після ТП<sup>549-551</sup>.

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови метиленовий синій як лікарський засіб в Україні не зареєстровано.

### Рекомендації

- Пацієнтам з ГПС та  $PaO_2 < 60$  мм рт.ст. потрібно оцінити проведення ТП, оскільки на сьогодні це єдиний метод лікування ГПС з доведеною ефективністю (II-2;1).
- Оскільки тяжка гіпоксемія ( $PaO_2 < 45-50$  мм рт.ст.) пов'язана зі збільшеним рівнем смертності після ТП, кожні 6 місяців потрібно проводити аналіз ГАК, щоб полегшити визначення пріоритету ТП (II-2;1).

### Портолегенева гіпертензія (ПЛГТ)

#### Визначення та діагностика

Діагноз ПЛГТ слід розглянути у пацієнта зі встановленою портальною гіпертензією за відсутності інших причин легеневої артеріальної або венозної гіпертензії, зокрема хронічної тромбоемболії, хронічного захворювання легень/гіпоксії; хронічного захворювання лівих відділів серця.

Пацієнти можуть бути безсимптомними, але часто мають задишку при фізичному навантаженні, а також можуть мати клінічні ознаки недостатності правого шлуночка, коли розвивається помірно-тяжке захворювання<sup>552</sup>. Класифікація тяжкості базується на визначенні середнього тиску у легеневій артерії (сТЛА) і припускає наявність високого опору легневих судин (ОЛС).

ПЛГТ класифікується як легка (сТЛА  $\geq 25$  і  $< 35$  мм рт.ст.); помірна (сТЛА  $\geq 35$  і  $< 45$  мм рт.ст.) та тяжка (сТЛА  $\geq 45$  мм рт.ст.)<sup>498</sup>. Діагноз також вимагає наявності нормального тиску легеневої оклюзії, щоб виключити підвищення легеневого тиску внаслідок підвищеного тиску заповнення лівого шлуночка. Трансторакальна доплерівська ехокардіографія (ТДЕ) є основним скринінговим інструментом оцінки наявності ПЛГТ під час скринінгового обстеження пацієнтів із групи високого ризику, як ті, що розглядаються для ТВПШ або ТП<sup>553-555</sup>. У якості скринінгового тесту деякі дослідження припускають, що

систоличний тиск у легеневій артерії  $>30$  мм рт.ст. на ТДЕ має прогностичне значення негативного результату 100%, але прогностичне значення позитивного результату лише 59%<sup>554</sup>. Однак, при оцінюванні пацієнтів для ТП, поріг катетеризації правих відділів серця є менш прозорим, з систоличним тиском правого шлуночка  $>50$  мм рт.ст. та/або значною гіпертрофією правого шлуночка, що розглядається як тригер для цього дослідження з метою виключення суттєвої ПЛГТ<sup>555</sup>.

#### *Патофізіологія*

Вважається, що у пацієнтів з портальною гіпертензією ПЛГТ виникає через обмежений кровотік в легеневому артеріальному кровообігу через звуження судин. Можливо за це відповідають численні фактори, серед інших: зміни ендогенних вазорегуляторів; підвищення ендотеліну 1 та зниження синтази простагліну з ендотеліальних клітин легень; проліферація клітин гладкої мускулатури/ендотеліальна активація та агрегація тромбоцитів.

#### *Природна динаміка та прогноз*

З досліджень за участю пацієнтів, оцінених для ТП, частота виникнення коливається від 3% до 10% на основі гемодинамічних критеріїв. До того ж, жіноча стать та аутоімунні захворювання печінки в анамнезі є незалежними факторами ризику<sup>556</sup>. Генетична варіація рівнів естрадіолу може збільшити схильність до звуження судин легеневої артерії. І дійсно, ризик для жінок є втричі більшим, ніж для чоловіків<sup>557</sup>. Існує також зв'язок між пацієнтами, які мають помірно-тяжку ПЛГТ, та наявністю великих портосистемних шунтів<sup>558</sup>. Однак, чіткого зв'язку між тяжкістю захворювання печінки або портальною гіпертензією та розвитком тяжкої ПЛГТ немає<sup>556,559</sup>. Дослідження наводять показники виживаності без конкретного лікування через рік в межах 35-46%<sup>560,561</sup>. Смертність часто асоціюється з іншими ускладненнями захворювань печінки, такими як гепатоцелюлярний рак, сепсис та ШКК, а також недостатність правого шлуночка. Збільшені показники смертності пов'язані з більш високим тиском в правому передсерді та нижчим серцевим індексом<sup>559,562</sup>. В багатоцентровому реєстраційному дослідженні показано, що пацієнти з ПЛГТ мають гірші кінцеві результати, ніж пацієнти з ідіопатичною легеневою гіпертензією, з п'ятирічною виживаністю 40% проти 64%<sup>563</sup>. Однак, ретроспективне французьке дослідження ставить це під сумнів, одночасно звітуючи про підвищений рівень смертності у пацієнтів з нижчим серцевим індексом, що, ймовірно, відображає невдалу компенсацію збільшеної дисфункції правого шлуночка, та пацієнтів із більш запущеним захворюванням печінки<sup>564</sup>.

#### *Терапевтичне лікування*

Доказова база методів медикаментозної терапії при ПЛГТ є обмеженою, а більшість даних екстрапольовано з досліджень легеневої артеріальної гіпертензії, не пов'язаних із захворюваннями печінки<sup>565,566</sup>. Препарати, що сприяють різкому розширенню судин під час оцінки катетеризації правих відділів серця, теоретично можуть бути шкідливими, оскільки ризикують подальшим зниженням серцевого індексу. Щоб прояснити це бракує даних<sup>567</sup>. І навпаки, водночас пацієнти з прогресуючою портальною гіпертензією можуть

отримувати лікування бета-блокаторами, припинення терапії бета-блокаторами може допомогти збільшити серцевий викид і таким чином полегшити задишку при фізичному навантаженні у пацієнтів із прогресуючою ПЛГТ<sup>568</sup>.

Антагоністи рецепторів ендотеліну. Було показано, що бозентан покращує гемодинаміку легеневої артерії та переносимість фізичних навантажень у пацієнтів із ПЛГТ, незалежно від тяжкості захворювання печінки<sup>569-572</sup>. Одне ретроспективне дослідження повідомляє про виживаність до 89% через три роки<sup>573</sup>. Інші показали покращення серцевого індексу до 39%, хоча й у невеликій кількості пацієнтів, але підвищення рівня амінотрансфераз, яке реагувало на зменшення дози або припинення лікування<sup>571</sup>. FDA застерігає від застосування препаратів цього класу у пацієнтів із прогресуючою дисфункцією печінки. Існують обмежені дані щодо використання інших препаратів цього сімейства, включно з амбрізентаном і макітентаном, при ПЛГТ<sup>574,575</sup>.

Інгібітори фосфодіестерази-5. Блокада інгібіторів фосфодіестерази-5 полегшує судинорозширювальну дію оксиду азоту через зниження метаболізму цГМФ [циклічний гуанозин-монофосфат]. Дослідження невеликої серії випадків вказує на те, що силденафіл покращує функціональну здатність і збільшує серцевий викид<sup>576-578</sup>. Слід зазначити, що силденафіл може спровокувати кровотечу з ВРВ, тому потрібно проявляти обережність<sup>579</sup>.

Аналоги простацикліну. Аналоги простацикліну мають багато можливих позитивних ефектів, включно з судинорозширювальною дією, зменшенням проліферації гладкої мускулатури судин та протитромботичною дією. Дослідження серії випадків свідчить про покращення легеневої гемодинаміки при в/в введенні епопростенолу та потенціал для покращення п'ятирічної виживаності порівняно з даними реєстру при гіпертензії легеневої артерії (70 проти 40%)<sup>580-583</sup>. Проте, вважається, що нижчі дози, ніж ті, що застосовуються при ідіопатичній легеневій гіпертензії, зменшують ймовірність розвитку тромбоцитопенії та спленомегалії. Інші дослідження також вивчали застосування інгаляції ілопросту та відзначили короткочасну користь для гемодинаміки<sup>584</sup>.

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами макітентан та епопростенол в Україні не зареєстровано.

#### *Вплив лікування інших ускладнень цирозу*

Потрібно проявляти обережність при розгляді встановлення ТВПШ для лікування інших ускладнень цирозу у пацієнтів з підтвердженою ПЛГТ. Очікуване підвищення тиску заповнення правого шлуночка та серцевого викиду може призвести до помітного збільшення ОЛС та надмірного центрального венозного тиску<sup>585,586</sup>. Помірна ПЛГТ (сТЛА >35 і <45 мм рт.ст.) є відносним протипоказанням для встановлення ТВПШ, а тяжка ПЛГТ – абсолютним протипоказанням<sup>586</sup>.



### Рекомендації

- Скринінг на ПЛГТ потрібно проводити з використанням ТДЕ у пацієнтів, які вважаються потенційними реципієнтами ТВПШ або ТП; у пацієнтів із позитивним результатом скринінгового дослідження потрібно виконати катетеризацію правих відділів серця (**II-1;1**).

- У пацієнтів із ПЛГТ, які внесені до списку на трансплантацію, під час знаходження в цьому списку ехокардіографію потрібно повторити, хоча й неясно з яким інтервалом (**III;1**).

- У випадках підтвердженої ПЛГТ потрібно припинити застосування бета-блокаторів і лікувати варикозне розширення вен за допомогою ендоскопічної терапії (**II-3;1**).

- Терапевтичні методи, схвалені для лікування первинної легеневої артеріальної гіпертензії, можуть бути корисними й при ПЛГТ для покращення переносимості фізичного навантаження та гемодинаміки. Однак, антагоністи ендотеліну потрібно використовувати з обережністю через занепокоєння щодо порушення функції печінки (**II-2;1**).

- У пацієнтів з ПЛГТ не потрібно застосовувати ТВПШ (**II-3;1**).

#### *Трансплантація печінки*

Історично склалося, що тяжка ПЛГТ була відносним протипоказанням для ТП через дуже несприятливі кінцеві результати. Однак із появою покращеного контролю гемодинаміки за допомогою таких засобів, як в/в простациклін, з'явилися серії дослідження, які демонструють нормальну легеневу гемодинаміку майже через 2 роки після ТП<sup>587,588</sup>.

Стратифікація ризиків для ТП. Якщо пацієнт має сТЛА  $\geq 45$ -50 мм рт.ст., більшість центрів вважають це абсолютним протипоказанням до трансплантації, незалежно від застосованої терапії<sup>562,587,589</sup>. Пацієнти зі сТЛА  $>35$  після ТП мають підвищений ризик, пов'язаний із збільшенням терміну перебування в стаціонарі та довшими потребами в ШВЛ<sup>562,590,591</sup>. Якщо у таких пацієнтів розглядається ТП, то рекомендується інтенсивне лікування ПЛГТ задля зниження сТЛА і покращення функції правого шлуночка<sup>588,592,593</sup>.

Щоб полегшити доступ до ТП до того, як подальше прогресування ПЛГТ досягне тієї точки, коли ризики трансплантації вважаються надто високими, пацієнтам з ПЛГТ (сТЛА  $>25$  мм рт.ст. та ОЛС  $>240$  дин/с на  $\text{см}^{-5}$ ) принаймні помірного ступеня тяжкості (вихідний сТЛА  $>35$  мм рт.ст.) гарантувалося надання винятку з MELD (MELD 22 бали)<sup>594</sup>. Пацієнти вважаються кандидатами на хірургічне втручання, якщо після цільової терапії з метою зниження ТЛА вони мали покращений сТЛА ( $<35$  мм рт.ст.) та ОЛС ( $<400$  дин/с на  $\text{см}^{-5}$ ), та/або нормалізований ОЛС. Було відмічено, що застосування цього винятку зменшує смертність у списку очікування<sup>595</sup>.

Періопераційні міркування. Всі пацієнти повинні перебувати під наглядом за допомогою катетера легеневої артерії. Терапію для зниження сТЛА слід продовжувати протягом усього операційного періоду, враховуючи, що після повторної перфузії часто спостерігається підвищення серцевого викиду, і це може посилити навантаження на будь-яку вже порушену функцію правого

шлуночка в анамнезі<sup>595-597</sup>. Дійсно, в деяких випадках тяжке різке підвищення ТЛА може призвести до відторгнення трансплантата в результаті застою печінки через порушення функції правого шлуночка. Лікування такої несприятливої гемодинаміки, на додаток до в/в простацикліну або інгальційного оксиду азоту, включає застосування екстракорпоральної мембранної оксигенації<sup>598,599</sup>.

Післяопераційні міркування. Моніторинг відповіді ТЛА на терапію здійснюється за допомогою послідовної трансторакальної ехокардіографії з тканинною доплерографією з інтервалом 4-6 місяців і розгляду таргетної терапії, спрямованої на легеневу артерію, що звужується, хоча немає жодних контрольованих даних, які б надали відповідні вказівки<sup>581,600,601</sup>. Описи клінічних випадків і серії свідчать про те, що 29-64% пацієнтів із помірною та тяжкою ПЛГТ під довготривалим наглядом після трансплантації змогли з часом припинити лікування<sup>599-602</sup>. Дійсно, деякі припускають повернення до нормальної функції правого шлуночка після лікування ПЛГТ у період до трансплантації, а потім після операції з трансплантації<sup>581,601</sup>. Пацієнти з ПЛГТ, яка є винятком з MELD, мають гірший показник однорічної смертності або відторгнення трансплантата, ніж пацієнти без ПЛГТ<sup>603</sup>.

#### **Рекомендації**

- Якщо сТЛА <35 мм рт.ст. і функція правого шлуночка збережена, потрібно розглянути ТП (**II-2,1**). сТЛА  $\geq$ 45 мм рт.ст. потрібно вважати абсолютним протипоказанням до ТП незалежно від застосованої терапії (**III, 1**).
- У пацієнтів з сТЛА  $\geq$ 35 мм рт.ст. потрібно розпочати терапію для зниження сТЛА і покращення функції правого шлуночка. Потрібно періодично оцінювати функцію правого шлуночка (**II-2,1**).
- Виняток з MELD можна розглядати у пацієнтів із підтвердженою ПЛГТ, у яких таргетна терапія не знижує сТЛА <35 мм рт.ст., але сприяє нормалізації ОЛС до <240 дин/с см<sup>-5</sup> і функції правого шлуночка (**II-3;2**).
- Виняток з MELD потрібно відстоювати у пацієнтів із підтвердженою ПЛГТ середнього ступеня тяжкості (оцінка сТЛА  $\geq$ 35 мм рт.ст.), у яких таргетна терапія знижує сТЛА <35 мм рт.ст. та ОЛС <400 дин/с см<sup>-5</sup> (**II-2;1**).

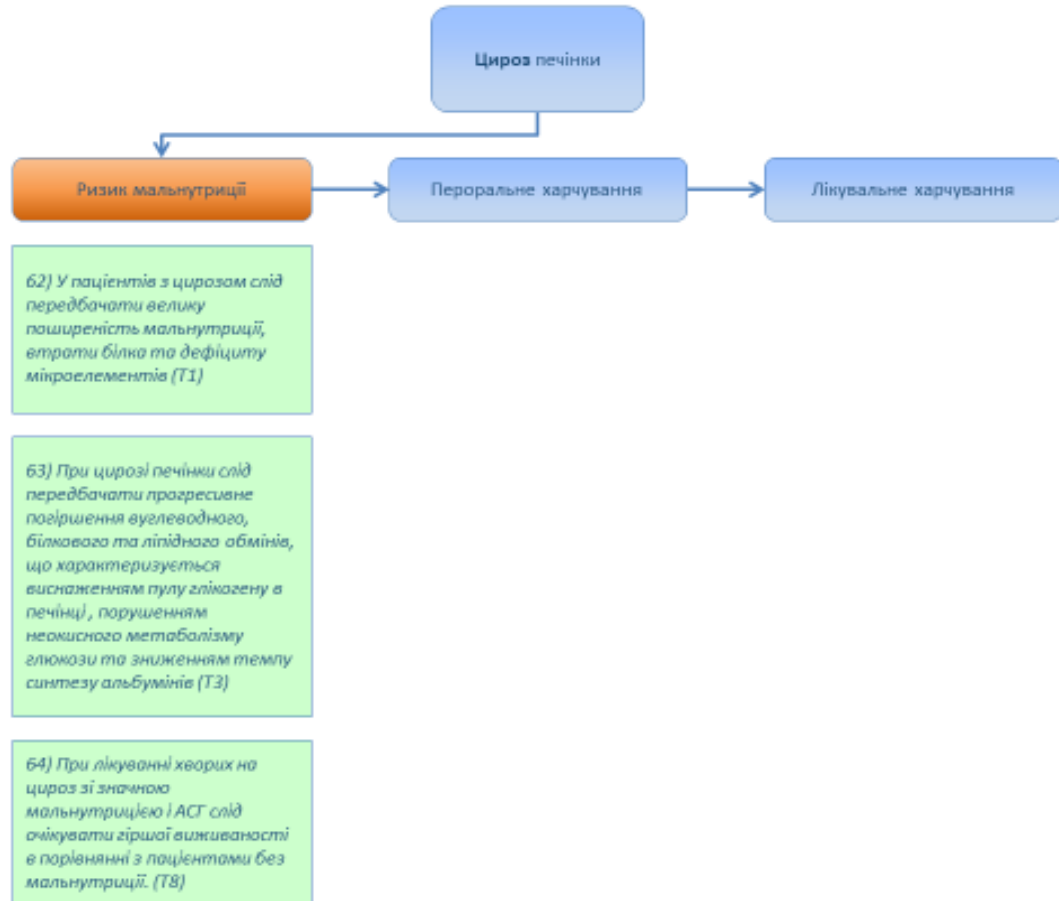
#### **Висновки**

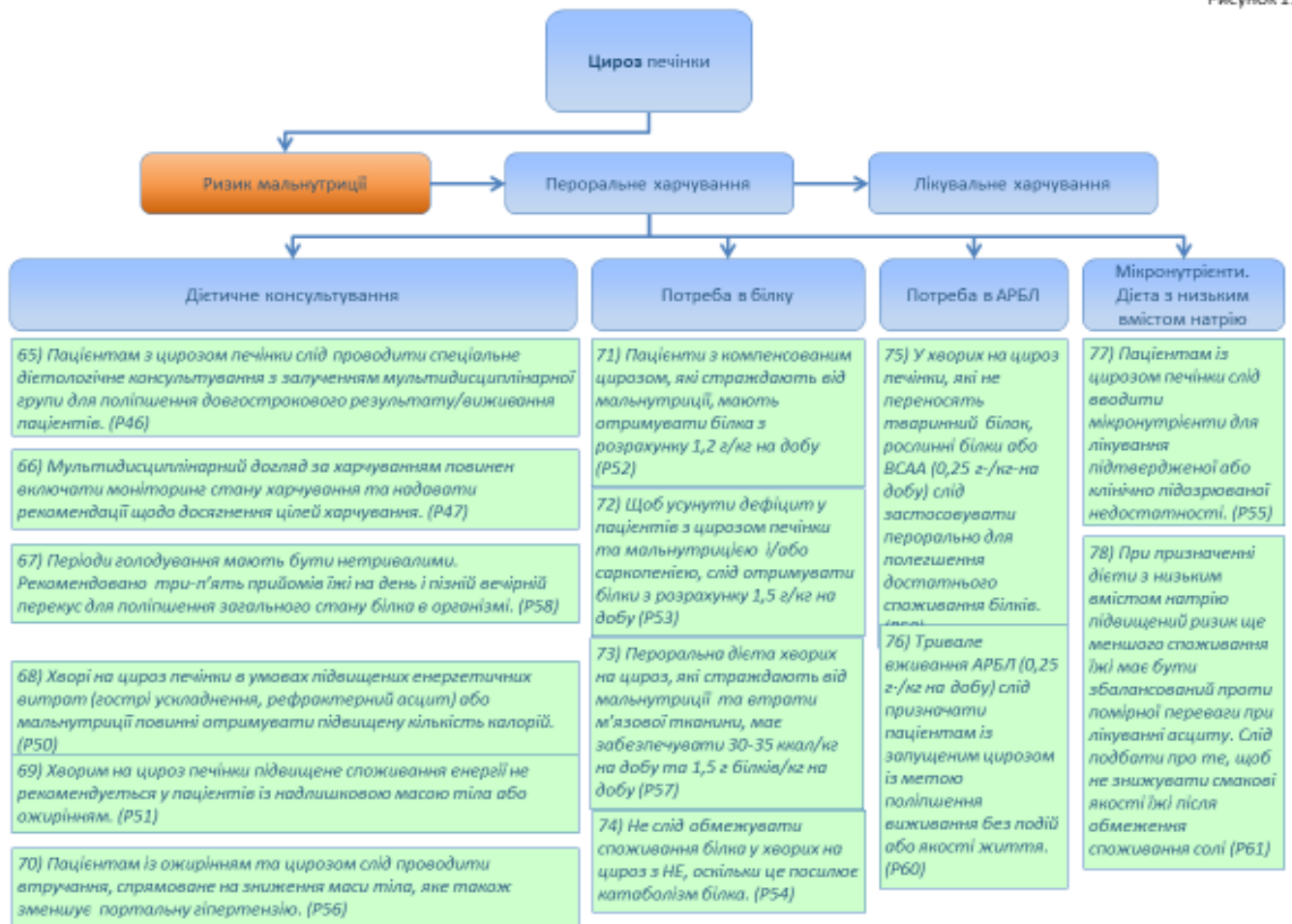
Ці рекомендації щодо ведення пацієнтів з декомпенсованим цирозом були розроблені на основі нових патофізіологічних даних, які пропонують можливість для більш комплексних терапевтичних або профілактичних підходів до лікування захворювання. Знання ключових патофізіологічних механізмів сьогодні дозволяє протидіяти прогресуванню цирозу печінки й тим самим запобігати його ускладненням. Це є кроком вперед, який змінює наш підхід від лікування ускладнень декомпенсованого цирозу до запобігання їх виникненню. Однак, для того, щоб це стало можливим, вкрай важливо обміркувати нові моделі спеціалізованої допомоги пацієнтам з цирозом печінки. Доведено, що програма координації медичного обслуговування покращує виживаність і зменшує термінову повторну госпіталізацію таких пацієнтів<sup>604</sup>. Координатори догляду можуть сприяти розробці освітніх програм для пацієнтів і осіб, які здійснюють догляд і лікування з оптимізацією дотримання ними рекомендацій. Крім того,

вони можуть планувати інвазивні процедури в денному стаціонарі, що дозволяє передавати інформацію в режимі реального часу лікарям первинної ланки з метою покращення якості та координації медичної допомоги. Отже, можна запобігти непотрібним відвідуванням відділення невідкладної допомоги та/або невідкладній повторній госпіталізації. Ці заходи поступово зменшать тягар цирозу.

**2.4. Цироз печінки (Рис. 10, 11 та 12)**

Рисунок 10







### 2.4.1. Ризик мальнутриції

62) У пацієнтів з цирозом печінки слід передбачати високу поширеність мальнутриції, зменшення кількості білка та дефіцит мікроелементів. (Твердження 1, сильний консенсус 100%).

При цирозі печінки поширеність і тяжкість білкової недостатності змішаного типу пов'язані з клінічною стадією хронічного захворювання печінки, збільшуючись з 20% у пацієнтів з добре компенсованим захворюванням до понад 60% серед пацієнтів із розвиненим цирозом. Етіологія захворювання печінки сама по собі не впливає на поширеність і ступінь мальнутриції та виснаження білка, а більша поширеність та більш виражений ступінь мальнутриції у алкоголіків, ймовірно, є наслідком додаткових факторів, включаючи нездоровий спосіб життя та соціально-економічну депривацію. Склад тіла пацієнтів з цирозом суттєво змінений і характеризується виснаженням білка та накопиченням загальної кількості води в організмі, що може проявлятися навіть у пацієнтів із ранньою стадією захворювання (клас А за Чайлдом-П'ю)<sup>190-192</sup>. Це відбувається паралельно з затримкою натрію і тому рідко буває пов'язано з гіпернатріємією. Часто відбувається виснаження калію, магнію, фосфату та інших внутрішньоклітинних мінералів. Дефіцит водорозчинних вітамінів, головним чином вітамінів групи В, є загальним явищем при цирозі, особливо

алкогольного походження. Дефіцит жиророзчинних вітамінів спостерігався при стеатореї, пов'язаній з холестазом, дефіциті жовчної солі та у алкоголіків. При цирозі печінки мальабсорбція пов'язана з більш високою поширеністю асцити і гепаторенального синдрому, більшою тривалістю перебування в лікарні і витратами на лікування<sup>193</sup>, а також більш високою смертністю<sup>192</sup>. У кількох описових дослідженнях повідомляється про більш високі показники захворюваності та<sup>23,194,195</sup> смертності<sup>24,31,195-197</sup> у пацієнтів з передопераційною гіпотрофією та/або саркопенією, які перенесли трансплантацію з приводу термінальної стадії хронічного захворювання печінки.

63) При цирозі печінки слід передбачати прогресивне погіршення вуглеводного, білкового та ліпідного обміну, що характеризується виснаженням печінкового глікогену, порушенням неокисного метаболізму глюкози та зниженням темпу синтезу альбумінів. (Твердження 3, сильний консенсус 100%).

#### Коментар

При цирозі в постабсорбційному стані темп окиснення глюкози знижується, а рівень її вироблення в печінці падає, незважаючи на посилений гліюконеогенез через виснаження пулу печінкового глікогену<sup>198</sup>. Таким чином, після нічного швидкого метаболізму умови метаболізму аналогічні таким при тривалому голодуванні у здорових осіб<sup>199</sup>. Резистентність до інсуліну впливає на метаболізм скелетних м'язів: утилізація глюкози та знешкодження неокисненої глюкози (синтез глікогену) зменшуються, тоді як окислення глюкози та вироблення лактату є нормальними після забезпечення глюкозою. Приблизно у 15-37% пацієнтів розвивається явний діабет, що пов'язано з несприятливим прогнозом<sup>200,201</sup>. Використання окисних джерел енергії характеризується підвищеним темпом окиснення ліпідів при голодуванні і частим виникненням інсулінорезистентності (навіть у пацієнтів класу А за класифікацією Чайлд-П'ю)<sup>199,202</sup>. Рівні незамінних та поліненасичених жирних кислот у плазмі крові знижуються при цирозі, і це зниження корелює з харчовим статусом та тяжкістю захворювання печінки<sup>203,204</sup>. При цирозі спостерігається нормальний або підвищений обмін білка внаслідок посиленого розпаду білка та/або зниженого його синтезу. Рівень синтезу альбуміну, але не фібриногену, корелює з кількісними тестами функції печінки та клінічними стадіями цирозу. Хворі зі стабільним цирозом, мабуть, здатні ефективно утримувати азот і адекватно зберігати безжирову масу тіла внаслідок збільшення споживання білка під час перорального відновлення харчування<sup>34</sup>.

64) При лікуванні пацієнтів з цирозом, які страждають на тяжку мальнутрицію, слід очікувати гіршої виживаності порівняно з пацієнтами без мальнутриції (Твердження 8, сильний консенсус 100%).

#### Коментар

У пацієнтів з цирозом, які страждають на тяжку мальнутрицію, в ряді досліджень повідомлялося про більшу захворюваність та смертність<sup>192,205</sup> а також про більшу смертність після трансплантації печінки<sup>31,194,197,205-208</sup>. Дані про більшу поширеність печінкової енцефалопатії у пацієнтів з цирозом, які страждають від мальнутриції суперечливі<sup>202,209</sup>.

## **2.4.2. Пероральне харчування**

### **2.4.2.1. Консультування щодо дієти**

Пацієнтам з цирозом печінки слід проводити спеціальне консультування щодо дієти із залученням мультидисциплінарної команди для поліпшення віддаленого результату довгострокового результату/виживання пацієнтів. (Рекомендація 46, ступінь GPP, сильний консенсус 100%).

При лікуванні пацієнтів з цирозом печінки слід включати дієтотерапію. Конкретне консультування з питань харчування може змінити поведінку пацієнтів і має включати в себе інформування пацієнтів про переваги здорового харчування, адаптованого до клінічного стану та вирішення конкретних проблем. Коли рецепти харчування потрібно змінювати відповідно тяжкості захворювання, консультування з питань харчування може допомогти впоратися з цими змінами. Невелике моноцентричне ретроспективне дослідження показало поліпшення виживаності, якщо пацієнти з цирозом отримували спеціалізоване консультування з питань харчування порівняно з відсутністю консультацій<sup>210</sup>. Автори також повідомили, що консультування за участю мультидисциплінарної команди, до складу якої входять лікар, медсестра, фармацевт та дієтолог, було пов'язане з кращим виживанням, ніж консультування лише одним спеціалістом<sup>210</sup>.

66) Мультидисциплінарна дієтична підтримка має передбачати моніторинг стану харчування та рекомендації щодо досягнення цілей харчування. (Рекомендація 47, ступінь GPP, сильний консенсус 95%).

Коментар

Див. коментар до пункту 65.

67) Слід зменшити інтервал між прийомами їжі, вживаючи три-п'ять прийомів їжі на день, і рекомендувати пізній вечірній перекус для поліпшення загального балансу білка в організмі. (Рекомендація 58, ступінь B, сильний консенсус 100%).

На підставі наявних опублікованих даних, пацієнти повинні споживати 30-35 ккал/кг маси тіла і 1,2-1,5 г/кг маси тіла на добу білків. У добре спланованому проспективному дослідженні для вимірювання вмісту загального азоту в організмі нічне пероральне додаткове харчування (ПДХ) виявилось ефективнішим для поліпшення загального стану білка в організмі, ніж денне<sup>89</sup>. Раніше було показано, що вуглеводний перекус пізно ввечері покращує обмін білків при цирозі<sup>90,211</sup>. У систематичному огляді C. Tsien та співавт.<sup>82</sup> показали, що пізній вечірній перекус покращує азотний баланс незалежно від складу або типу використовуваної рецептури. Вони прийшли до висновку, що скорочення періодів без їжі завдяки пізньому перекусу є перспективною концепцією, що дозволяє подолати анаболічну резистентність та саркопенію при цирозі.

68) Хворі на цироз печінки в умовах підвищених енергетичних витрат (гострі ускладнення, рефрактерний асцит) або мальнутриції повинні вживати збільшену кількість калорій. (Рекомендація 50, ступінь GPP, сильний консенсус 100%).



Загалом енергетичні потреби у пацієнтів із компенсованим цирозом не вищі, ніж у здорових осіб. У пацієнтів з цирозом печінки знижується рівень фізичної активності<sup>33</sup> і, отже, зменшуються енергетичні витрати внаслідок фізичної активності. Хворі на цироз страждають від природного перебігу захворювання, як правило, спонтанно зменшуючи споживання їжі<sup>83,212</sup>. Це має особливе значення у підгрупі (близько 35% пацієнтів з цирозом) пацієнтів із гіперметаболічним цирозом<sup>29,30</sup> або у осіб із декомпенсованим цирозом із ускладненнями, коли енергетичні витрати можуть бути збільшені. Тому рекомендується по можливості вимірювання енергетичних витрат. Пероральне харчування, ентеральне харчування (ЕХ) або парентеральне харчування (ПХ) використовували у короткострокових та довгострокових дослідженнях у декомпенсованих та/або пацієнтів з цирозом печінки з мальнутрицією з деякими перевагами щодо захворюваності і смертності.

69) Пацієнтам з цирозом печінки із надлишковою масою тіла або ожирінням підвищене споживання енергії не рекомендується (Рекомендація 51, ступінь GPP, сильний консенсус 100%).

Частка пацієнтів із цирозом із надмірною масою тіла або ожирінням зростає навіть у когортах, які перебувають у списку очікування на трансплантацію<sup>12,213,214</sup>. При хронічних захворюваннях печінки ожиріння було визначено як незалежний фактор ризику гіршого клінічного результату<sup>215,216</sup>. Висловлено припущення, що ожиріння призводить до розвитку портальної гіпертензії. Останню можна зменшити шляхом зміни способу життя протягом 16 тижнів з використанням низькокалорійної дієти і збільшення фізичних навантажень у пацієнтів з цирозом<sup>217</sup>. Отже, підвищене споживання калорій не рекомендується пацієнтам із цирозом та ожирінням.

70) Пацієнтам із ожирінням та цирозом слід проводити втручання, спрямоване на зменшення маси тіла, що знижує портальну гіпертензію (Рекомендація 56, ступінь В, сильний консенсус 100%).

У недавньому багатоцентровому неконтрольованому дослідженні<sup>217</sup> відповідь на низькокалорійну нормонітрогенну дієту та 60 хв на тиждень контрольованої фізичної активності протягом 16 тижнів оцінювали у 50 пацієнтів із надлишковою масою тіла/ожирінням (ІМТ  $\geq 26$  кг/м<sup>2</sup>) та компенсованим цирозом. Це втручання у спосіб життя значно зменшило масу тіла (в середньому на  $(5,0 \pm 4,0)$  кг). У цих пацієнтів також досягнуто значного зниження портальної гіпертензії, яке оцінювали за градієнтом венозного тиску в печінці. Не повідомлено даних щодо інших результатів. У разі підтвердження ці дані результати переконливо підтверджують зміну способу життя у пацієнтів з ожирінням і цирозом печінки.

#### **2.4.2.2. Потреба в білку**

71) Пацієнти з компенсованим цирозом, які страждають на мальнутрицію, повинні отримувати білок у кількості 1,2 г/кг маси тіла на добу (Рекомендація 52, ступінь В, сильний консенсус 100%).

У пацієнтів з цирозом печінки з мальнутрицією та саркопенією спостерігається зниження рівня білка внаслідок як збільшення загального

розпаду білка в організмі, так і зменшення синтезу білка в м'язах<sup>190,218</sup>. Збільшення споживання білка, як правило, добре переноситься та є безпечним у пацієнтів з цирозом печінки та покращує анаболізм білка, як було показано в попередніх дослідженнях<sup>34,219</sup>. Адекватне відновлення годування може призвести до значного збільшення синтезу білка у невеликій групі пацієнтів з цирозом, які страждають на мальнутрицію та перебувають під ретельним спостереженням<sup>220</sup>.

72) Щоб компенсувати дефіцит у пацієнтів з цирозом печінки та мальнутрицією і/або саркопенією, необхідно приймати 1,5 г/ кг маси тіла на добу (Рекомендація 53, ступінь В – сильний консенсус 100%).

Пацієнтам із саркопенічним цирозом, включаючи пацієнтів із саркопенічним ожирінням, може знадобитися більший рівень споживання білка разом із фізичними вправами для відновлення м'язової маси. В дослідженнях встановлено, що споживання великої кількості білка сприяло збільшенню обводу м'язів руки, міцності рукостискання та альбуміну<sup>10,221-224</sup>. Поліпшення загального статусу білка в організмі відзначалось, коли ПДХ споживали вночі<sup>89</sup>, розширюючи попередні спостереження щодо сприятливого впливу пізнього вечірнього перекусу вуглеводами або білками у пацієнтів з цирозом<sup>90 211,219</sup>.

73) Пероральна дієта пацієнтів з цирозом, які страждають від мальнутриції та втрати м'язової тканини, має забезпечувати споживання калорій у кількості 30-35 ккал/ кг маси тіла на добу та білка у кількості 1,5 г/кг маси тіла на добу (Рекомендація 57, ступінь В, сильний консенсус 100%).

Коментар

Див. коментар до пункту 67.

74) Не слід обмежувати споживання білка у пацієнтів з цирозом з печінковою енцефалопатією, оскільки це посилює катаболізм білка (Рекомендація 54, ступінь В, сильний консенсус 100%).

Коментар

У дуже обмеженої підгрупи пацієнтів з цирозом з непереносимістю білків енцефалопатія розвивається при нормальному споживанні білка, але це, мабуть, історичне явище, оскільки в даний час такі пацієнти рідко зустрічаються. На підставі результатів низки досліджень припускають, що обмеження білка може не бути обов'язковим для профілактики печінкової енцефалопатії<sup>83,85,220</sup>. Як показано в рандомізованому контрольованому дослідженні J. Cordoba та співавт.<sup>225</sup>, обмеження споживання білка не має переваг щодо клінічного перебігу гострої печінкової енцефалопатії та може посилити катаболізм білка. Після цього дослідження догму про обмеження споживання білка для пацієнтів з цирозом з печінковою енцефалопатією була остаточно відкинута, і всі зусилля були зосереджені на забезпеченні адекватного споживання білка у цих пацієнтів.

#### **2.4.2.3. Потреба в амінокислотах з розгалуженими бічними ланцюгами (АРБЛ)**

75) У пацієнтів з цирозом печінки, які не переносять білок, слід застосовувати перорально рослинні білки або АРБЛ (0,25 г/кг маси тіла на добу)

для забезпечення достатнього рівня споживання білка. (Рекомендація 59, ступінь В, консенсус 89%).

За винятком досліджень із використанням ПДХ, збагаченого АРБЛ, мета-аналіз виявив знижену смертність у підгрупі пацієнтів з поганою переносимістю білка<sup>226</sup>. Після успішного лікування портальної гіпертензії через TIPS, пацієнти з цирозом, котрі отримували нормальну їжу (відповідно до рекомендацій ESPEN), змогли поліпшити склад свого тіла<sup>32,227</sup>.

У дуже рідкісних випадках, коли у пацієнта з цирозом, який «не переносить білок», розвивається енцефалопатія при прийомі нормальної кількості змішаного білка, дієта із споживанням рослинного білка може бути корисною. Огляди стосувались цього питання<sup>228</sup>, але дані рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнювали б ізокалорійну та ізонітрогенну схеми відсутні. Одне дослідження<sup>229</sup> було неконтрольованим, і в більш пізньому дослідженні використання дієти з рослинним білком порівнювали з відсутністю терапії<sup>230</sup>.

76) Довготривале вживання пероральних АРБЛ (0,25 г/кг маси тіла на добу) слід призначати пацієнтам із декомпенсованим цирозом із метою поліпшення виживаності без ускладнень або якості життя (Рекомендація 60, ступінь В, консенсус 89%).

Немає даних із досліджень, що порівнювали б стандартну ентеральну формулу та ентеральну формулу, збагачену АРБЛ, у пацієнтів з цирозом. Формули, збагачені АРБЛ, використовували в дослідженнях, які демонстрували поліпшення виживаності пацієнтів з тяжкою мальнутрицією, які страждають на алкогольний стеатогепатит і цирозом<sup>66,67,231,232</sup>, або психічного стану в ретельно відібраній групі пацієнтів з цирозом та непереносимістю білків і енцефалопатією<sup>233</sup>. У двох найбільших дослідженнях (174 та 646 пацієнтів) пероральні добавки з АРБЛ (упродовж 12 та 24 місяців) були корисними для запобігання прогресуючої печінкової недостатності та поліпшення вмісту сурогатних маркерів і якості життя, пов'язаної зі здоров'ям<sup>234,235</sup>. У пацієнтів з цирозом печінки після епізоду печінкової енцефалопатії добавки з АРБЛ, які отримували протягом 12 місяців, полегшували мінімальну печінкову енцефалопатію та збільшували м'язову масу, але кількість рецидивів явної печінкової енцефалопатії не зменшувалася порівняно з контрольною групою<sup>236</sup>. У дослідженнях, автори яких повідомляли про сприятливий вплив на психічний стан та / або метаболізм білка, пацієнти отримували АРБЛ у дозі 0,20-0,25 г/кг маси тіла на добу<sup>234,235,237,238</sup> або 30 г/кг маси тіла на добу<sup>233,236</sup>. У Кокранівському мета-аналізі виявлено загальний сприятливий вплив АРБЛ на психічний стан<sup>239</sup>, але є невирішені питання щодо методології випробувань<sup>240,241</sup>. Однак у більшості країн витрати на пероральні добавки з АРБЛ не відшкодовують, тому їхня вартість та смакові якості можуть вплинути на комплаєнс.

#### 2.4.2.4. Мікронутрієнти / дієта з низьким вмістом натрію

77) Пацієнтам із цирозом печінки слід призначати прийом мікронутрієнтів для лікування підтвердженої або клінічно підозрюваної недостатності (Рекомендація 55, ступінь GPP, сильний консенсус 100%).

У пацієнтів з цирозом печінки може спостерігатися дефіцит водорозчинних вітамінів, особливо тіаміну, і жиророзчинних вітамінів, таких як вітамін D<sup>242,243</sup>. Немає повідомлень, які б систематично оцінювали потребу в мікронутрієнтах при цирозі. Як і за інших умов, прийом мікронутрієнтів не має доведеного терапевтичного ефекту, крім профілактики або корекції дефіцитних станів. Добавки цинку та вітаміну А, полегшуючи дисгевзію, можуть одночасно покращити споживання їжі та стан харчування<sup>244,245</sup>. Дефіцит цинку та селену спостерігався у пацієнтів з алкогольною та неалкогольною хворобою печінки. У повідомленнях про випадки описано вражаючий зв'язок між печінковою енцефалопатією та дефіцитом цинку<sup>246,247</sup>. Однак, рандомізовані контрольовані дослідження не показали терапевтичного ефекту пероральних добавок цинку на печінкову енцефалопатію<sup>248-250</sup>. Пероральний прийом цинку може підвищити здатність до синтезу сечовини, коли нормалізуються раніше субнормальні рівні в плазмі<sup>251</sup>. Рекомендується вільне додавання дієтичних добавок у перші два тижні підтримки харчування, оскільки лабораторна діагностика нестачі певного мікроелемента або дефіциту вітамінів може коштувати дорожче і відтермінувати початок прийому добавок. Через високу поширеність цирозу з мальнутрицією у пацієнтів існує ризик розвитку синдрому відновленого годування та дефіциту тіаміну.

78) При призначенні дієти з низьким вмістом натрію (зі зміненими смаковими характеристиками) підвищений ризик ще нижчого споживання їжі має бути співставлений із реальністю переваг при лікуванні асцити. Слід подбати про те, щоб не знижувати смакові якості дієти після зниження натрію. (Рекомендація 61, ступінь GPP – консенсус 78%).

##### Коментар

На підставі патофізіології асцити зазвичай рекомендується помірне споживання натрію з їжею (60 ммоль/добу). Потенційна користь може бути компенсована зменшенням споживання калорій та білків через погані смакові якості такої дієти<sup>252,253</sup>. Тому при призначенні дієти з обмеженням натрію слід проявляти велику обережність, щоб забезпечити повноцінне харчування. У пацієнтів з цирозом, які страждали на асцит, на дієті з низьким вмістом натрію, показники захворюваності та смертності були нижчими у пацієнтів, які отримували збалансовану дієту з АРБЛ з або без парентеральної підтримки, порівняно з тими, хто перебував лише на дієті з низьким вмістом натрію<sup>254</sup>.

#### 2.4.3. Лікувальне харчування

##### 2.4.3.1. Ентеральне та парентеральне харчування

79) Пацієнтам із цирозом печінки, яких неможливо годувати перорально або які не досягають цілей харчування за допомогою пероральної дієти, слід проводити ЕХ. (Рекомендація 62, ступінь В, сильний консенсус 100%).

Існує безліч доказів того, що основним завданням має бути забезпечення кількісно достатнього споживання поживних речовин<sup>83,231</sup>. Якщо харчові потреби неможливо задовольнити пероральним харчуванням, зокрема у поєднанні з ПДХ, тоді необхідне ЕХ. Показано, що ЕХ покращує показник виживаності та функціональний стан печінки<sup>83,231</sup>. Недавнє рандомізоване багатоцентрове дослідження не виявило впливу на виживаність або функцію печінки через один рік після ЕХ з використанням стандартної формули в середньому протягом 2,8 тижнів з подальшим ПДХ протягом двох місяців<sup>255</sup>. Однак автори не надають даних про прихильність до ПДХ. Загальне споживання калорій під час ЕХ оцінено лише в підгрупі та перевищувало рекомендоване споживання на 28% (3292 +/- 781) ккал/добу), тому постало питання про шкідливі наслідки перегодовування. У мета-аналізі М.Неу та співавт.<sup>226</sup> виявили зниження смертності в трьох із чотирьох залучених досліджень ПДХ, але не в усіх шести проаналізованих досліджень. Однак отримані результати обмежені через залучення одного дослідження з триденним ЕХ<sup>256</sup> і вилучення двох контрольованих досліджень<sup>83,231</sup> без поважних причин.

80) Парентеральне харчування слід застосовувати у пацієнтів з цирозом печінки, у яких пероральний прийом та/або ентеральне харчування неефективні або неможливі. (Рекомендація 65, ступінь В, сильний консенсус 100%).

Показання до застосування ПХ у пацієнтів з цирозом печінки, яких не можна годувати перорально або за допомогою ЕХ, відповідає рекомендаціям у пацієнтів, котрі не страждають на цироз<sup>92</sup>. Слід бути обережним, щоб уникнути інфікування внутрішньовенних шляхів введення, оскільки ці пацієнти більш схильні до зараження та сепсису. Слід зазначити два аспекти, характерні для цирозу. При цирозі введені ліпіди очищуються від плазми та окиснюються із ретельністю, подібною до такої у здорових осіб. У немовлят і дітей емульсії, котрі містять риб'ячий жир, можливо асоціюються з нижчим ризиком холестазу і пошкодженням печінки. В даний час відсутні дані клінічних результатів, які б свідчили про користь таких емульсій у дорослих, пацієнтів з цирозом. Щодо складу розчинів амінокислот, то стандартний розчин можна застосовувати у пацієнтів із компенсованим цирозом. Амінокислотні розчини «печінкової формули», спрямовані на корекцію амінокислотного дисбалансу в плазмі, представляють собою повні амінокислотні розчини з високим вмістом АРБЛ (35-45%), але з низьким вмістом триптофану, ароматичних та сірковмісних амінокислот і призначені для пацієнтів з цирозом печінки з чітко вираженою печінковою енцефалопатією. Ефективність АРБЛ або розчинів, котрі збагачені АРБЛ, досліджували в контрольованих, але дуже неоднорідних дослідженнях<sup>257,258</sup>, результати яких суперечливі. Мета-аналіз цих досліджень показав поліпшення психічного стану за допомогою розчинів, збагачених АРБЛ, але жодної користі для показника виживаності не встановлено<sup>240,259</sup>.

81) У пацієнтів з цирозом печінки дієтичне втручання (пероральне, ЕХ або ПХ) повинно здійснюватися відповідно до чинних рекомендацій для пацієнтів, які не страждають на цироз (Рекомендація 48, ступінь А, консенсус 89%).

Загалом показання до перорального прийому, ЕХ або ПХ у пацієнтів з цирозом печінки не відрізняються від таких, що описані в рекомендаціях для пацієнтів, які не страждають на цироз. Однак слід зазначити, що у пацієнтів з цирозом печінки, як правило, спостерігається виснаження глікогену в печінці, білковий катаболізм для глюконеогенезу розпочинається набагато раніше, ніж у пацієнтів без цирозу, тобто вже після нічного голодування. Тому своєчасний початок харчування має першорядне значення для забезпечення енергетичними речовинами субстратом для анаболізму білка.

82) Пацієнтам із цирозом печінки слід рекомендувати дієтичні інтервенції (пероральне, або ЕХ, або ПХ) з потенційною клінічною користю без збільшення побічних явищ (Рекомендація 49, ступінь GPP, сильний консенсус 100%).

У низці досліджень дієтологічної терапії пацієнтів з цирозом показано поліпшення клінічних результатів, включаючи показник виживаності. Однак останні мета-аналізи не підтверджують переваги дієти щодо виживаності<sup>79-81,226</sup>. Методологічно, ці мета-аналізи не позбавлені від недоліків, таких як одночасна присутність пацієнтів з цирозом та алкогольним стеатогепатитом, включення досліджень із триденним харчуванням або виключення відповідних досліджень без явної причини.

#### **2.4.3.2. Ентеральне харчування за допомогою зонда**

83) Варикозне розширення вен стравоходу не є абсолютним протипоказанням для розташування назогастрального зонда (Рекомендація 63, ступінь 0, сильний консенсус 100%).

У десяти пацієнтів з гострою печінковою енцефалопатією I-II ступеня годування через назогастральний зонд з використанням ентеральної формули, збагаченої АРБЛ, було успішним щодо усунення печінкової енцефалопатії без будь-яких ускладнень через варикозну кровотечу<sup>84</sup>. У сучасній літературі немає жодних доказів того<sup>83,231,256,260</sup>, що варикозне розширення стравоходу є протипоказанням для використання тонкопрохідних назогастральних зондів при ЕХ.

84) Розміщення черезшкірної ендоскопічної гастростоми пов'язане з більш високим ризиком ускладнень, спричинених асцитом або варикозним розширенням, тому може застосовуватися лише у виняткових випадках (Рекомендація 64, ступінь 0, сильний консенсус 100%).

Щодо розміщення трубки черезшкірної ендоскопічної гастростоми для годування, то згідно з європейськими настановами<sup>261</sup>, серйозні порушення згортання крові (міжнародне нормалізоване співвідношення  $>1,5$ , протромбіновий час  $>50$  с, тромбоцити  $<50\ 000/\text{мм}^3$ ) та виражений асцит є протипоказанням. Відповідно до цих рекомендацій не спостерігалось підвищеної захворюваності при введенні черезшкірної ендоскопічної гастростоми при наявності легкого та помірного асциту. Однак у серії з 26 випадків причиною двох смертей було використання черезшкірної ендоскопічної гастростоми<sup>262</sup>. Слід пам'ятати, що при цирозі портальна гіпертензія може призвести до збільшення кількості збільшених шлункових судин, які можуть стати джерелом

значних крововиливів при пораненні під час введення черезшкірної ендоскопічної гастростоми.

## Список літератури

### *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, 2018*

- [1] EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397–417.
- [2] D’Amico G. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *J Hepatol* 2014;60:241–242.
- [3] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with AD of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–1437.
- [4] D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–231.
- [5] Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63:1272–1284.
- [6] Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference. *J Hepatol* 2013;60:1310–1324.
- [7] Arvaniti V, D’Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246–1256.
- [8] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151–1157.
- [9] Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Moller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:177–186.
- [10] Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007;46: 935–946.
- [11] Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43: S121–S131.
- [12] Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64: 1249–1264.
- [13] Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol* 2015;62:S15–S24.
- [14] Alvarez MA, Cirera I, Sola R, Bargallo A, Morillas RM, Planas R. Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients. *J Clin Gastroenterol* 2011;45: 906–911.
- [15] Powell Jr WJ, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec’s cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* 1968;44:406–420.
- [16] Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176–182.
- [17] Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:741–747.
- [18] Lens S, Alvarado E, Mariño Z, et al. Effects of all-oral antiviral therapy on HVPG and systemic hemodynamics in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Gastroenterology* 2017;153: 1273–1283.



- [19] Kang SH, Lee YB, Lee JH, Nam JY, Chang Y, Cho H, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:845–855.
- [20] Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279–1290.
- [21] Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Pararnau JM, Thavenot T, Saliba F, et al. A randomized trial of 6-month norfloxacin therapy in patients with Child-Pugh class C cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66:S1.
- [22] Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis: an open label randomized trial. *Lancet* 2018, [In press].
- [23] Sola E, Sola C, Simon-Talero M, Martin-Llahi M, Castellote J, Garci-Martinez R, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications of cirrhosis in patients in the waiting list for liver transplantation. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2017;66:S11.
- [24] Abraldes JG, Albillos A, Banares R, Turnes J, Gonzalez R, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:1651–1658.
- [25] Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez-Guerra M, Genesca J, et al. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150:1160–1170.
- [26] Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143: 1253–12609.
- [27] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755–1762.
- [28] Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hyper-tension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37: 902–908.
- [29] Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122–128.
- [30] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481–488.
- [31] Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258–266.
- [32] Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164–176.
- [33] Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142–153.
- [34] Bruns T, Lutz P, Stallmach A, Nischalke HD. Low ascitic fluid protein does not indicate an increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in current cohorts. *J Hepatol* 2015;63:527–528.
- [35] Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351–1355.
- [36] Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215–220.

- [37] Gerbes AL, Jünger D, Xie YN, Permanetter W, Paumgartner G. Ascitic fluid analysis for the differentiation of malignancy-related and nonmalignant ascites. Proposal of a diagnostic sequence. *Cancer* 1991;68: 1808–1814.
- [38] Llach J, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Tito L, Badalamenti S, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482–487.
- [39] Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201–205.
- [40] Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011;54:1297–1306.
- [41] Biselli M, Dall'Agata M, Gramenzi A, Gitto S, Liberati C, Brodosi L, et al. A new prognostic model to predict dropout from the waiting list in cirrhotic candidates for liver transplantation with MELD score <18. *Liver Int* 2015;35:184–191.
- [42] Bernardi M, Santini C, Trevisani F, Baraldini M, Ligabue A, Gasbarrini G. Renal function impairment induced by change in posture in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 1985;26:629–635.
- [43] Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, Clausen J, Pals H, Christensen NJ. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br Med J* 1986;292:1351–1353.
- [44] Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993;13:156–162.
- [45] Gauthier A, Levy VG, Quinton A, Michel H, Rueff B, Descos L, et al. Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomised study. *Gut* 1986;27:705–709.
- [46] Reynolds TB, Lieberman FL, Goodman AR. Advantages of treatment of ascites without sodium restriction and without complete removal of excess fluid. *Gut* 1978;19:549–553.
- [47] Morando F, Rosi S, Gola E, Nardi M, Piano S, Fasolato S, et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. *Liver Int* 2015;35:1508–1515.
- [48] Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986;90:1827–1833.
- [49] Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin Liver Dis* 1994;14:23–34.
- [50] Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasbarrini G. Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985;31:189–193.
- [51] Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, Albino G, Caregaro L, Merkel C, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994;19:72–79.
- [52] Angeli P, Gatta A, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990;20:111–117.
- [53] Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients. *Hepatology* 1991;14:231–236.
- [54] Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide vs. spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84:961–968.

- [55] Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, et al. Combined vs. sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut* 2010;59:98–104.
- [56] Santos J, Planas R, Pardo A, Durandez R, Cabre E, Morillas RM, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187–192.
- [57] Gerbes AL, Bertheau-Reitha U, Falkner C, Jüngst D, Paumgartner G. Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial. *J Hepatol* 1993;17:353–358.
- [58] Angeli P, Albino G, Carraro P, Dalla Pria M, Merkel C, Caregaro L, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996;23:264–273.
- [59] Elfert AA, Abo Ali L, Soliman S, Zakaria S, Shehab El-Din I, Elkhalawany W, et al. Randomized placebo-controlled study of baclofen in the treatment of muscle cramps in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1280–1284.
- [60] Lee FY, Lee SD, Tsai YT, et al. A randomized controlled trial of quinidine in the treatment of cirrhotic patients with muscle cramps. *J Hepatol* 1991;12:236–240.
- [61] Lin CH, Shih FY, Ma MH, Chiang WC, Yang CW, Ko PC. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis* 2005;37: 946–951.
- [62] Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal para-centesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:525–529.
- [63] Gines P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94: 1493–1502.
- [64] Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002–1010.
- [65] Sola-Vera J, Minana J, Ricart E, Planella M, Gonzalez B, Torras X, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37:1147–1153.
- [66] Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172–1181.
- [67] Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, Bronowicki JP, Durand F, Chaput JC, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trail. *Liver Int* 2006;26:46–54.
- [68] Gines P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234–241.
- [69] Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Tempini S, Restelli B, Bruno S, et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat 'tense' ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987;5:102–108.
- [70] Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Sort P, Pardo A, Jimenez W, Gines P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone vs. placebo. *J Hepatol* 1997;26:614–620.
- [71] Elia C, Graupera I, Barreto R, Solà E, Moreira R, Huelin P, et al. Severe acute kidney injury associated with non-steroidal antiinflammatory drugs in cirrhosis: a case-control study. *J Hepatol* 2015;63:593–600.
- [72] Claria J, Kent JD, Lopez-Parra M, Escolar G, Ruiz-Del-Arbol L, Gines P, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nona-zotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2005;41:579–587.
- [73] Llach J, Gines P, Arroyo V, Salmeron JM, Gines A, Jimenez W, et al. Effect of dipyrindamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:59–64.

- [74] Pariente EA, Bataille C, Bercoff E, Lebrec D. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1985;88:1255–1259.
- [75] Albillos A, Lledo JL, Rossi I, Perez-Paramo M, Tabuenca MJ, Banares R, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995;109:1257–1265.
- [76] Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, Rimola A, Gual J, Elena M, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982;82:97–105.
- [77] Guevara M, Fernández-Esparrach G, Alessandria C, Torre A, Terra C, Montaña X, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2004;40:646–651.
- [78] Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Comparison of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331: 1416–1420.
- [79] Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514–519.
- [80] Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernandez Esparrach G, Gines P, Ventura P, et al. External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2374–2378.
- [81] Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rossle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999;44:743–748.
- [82] Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum 3rd PP, Shiffman ML, DeMeo J, et al. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997;112:889–898.
- [83] Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemo-dynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816–822.
- [84] Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 1997;112:899–907.
- [85] Gerbes AL, Gülberg V, Waggershauser T, Holl J, Reiser M. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. *Hepatology* 1998;28:683–688.
- [86] Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332:1192–1197.
- [87] Plauth M, Schutz T, Buckendahl DP, Kreymann G, Pirlich M, Grungreiff S, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol* 2004;40: 228–233.
- [88] Gülberg V, Liss I, Bilzer M, Waggershauser T, Reiser M, Gerbes AL. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Digestion* 2002;66:127–130.
- [89] Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Banares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296–1303.
- [90] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738–2746.

- [91] Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rossle M, Panther E, et al. Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents vs. hemodynamically controlled medical therapy. *Gastroenterology* 2015;149:660–668.
- [92] Wang Q, Lv Y, Bai M, Wang Z, Liu H, He C, et al. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *J Hepatol* 2017;67: 508–516.
- [93] Pieper CC, Jansen C, Meyer C, Nadal J, Lehmann J, Schild HH, et al. Prospective evaluation of passive expansion of partially dilated trans-sjugular intrahepatic portosystemic shunt stent grafts—a three-dimensional sonography study. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:117–125.
- [94] Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126:469–475.
- [95] Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting vs. paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839–1847.
- [96] Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol* 1996;25:135–144.
- [97] Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2011;46:78–85.
- [98] Rossle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342: 1701–1707.
- [99] Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, et al. Randomized controlled study of TIPS vs. paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629–635.
- [100] Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634–641.
- [101] Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005;43:990–996.
- [102] Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2704–2714.
- [103] Chen RP, Zhu Ge XJ, Huang ZM, Ye XH, Hu CY, Lu GR, et al. Prophylactic use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt aids in the treatment of refractory ascites: meta-regression and trial sequential meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:290–299.
- [104] D’Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D’Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:1282–1293.
- [105] Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int* 2005;25:349–356.
- [106] Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS vs. paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004889.
- [107] Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825–834.
- [108] Maleux G, Perez-Gutierrez NA, Evrard S, Mroue A, Le Moine O, Laleman W, et al. Covered stents are better than uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in

cirrhotic patients with refractory ascites: a retrospective cohort study. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73:336–341.

[109] Tan HK, James PD, Sniderman KW, Wong F. Long-term clinical outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites treated with tran-sjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:389–395.

[110] Gaba RC, Parvinian A, Casadaban LC, Couture PM, Zivin SP, Lakhoo J, et al. Survival benefit of TIPS vs. serial paracentesis in patients with refractory ascites: a single institution case-control propensity score analysis. *Clin Radiol* 2015;70:e51–e57.

[111] Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recur-rent ascites. *Gastroenterology* 2017;152:157–163.

[112] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864–871.

[113] Bureau C, Metivier S, D’Amico M, Peron JM, Otal P, Pagan JC, et al. Serum bilirubin and platelet count: a simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS. *J Hepatol* 2011;54:901–907.

[114] Sarwar A, Zhou L, Novack V, Tapper EB, Curry M, Malik R, et al. Hospital volume and mortality after trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the United States. *Hepatology* 2017.

[115] Angeli P, Volpin R, Piovan D, Bortoluzzi A, Craighero R, Bottaro S, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:937–943.

[116] Singh V, Dhungana SP, Singh B, Vijayverghia R, Nain CK, Sharma N, et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2012;56:348–354.

[117] Gadano A, Moreau R, Vachiere F, Soupison T, Yang S, Cailmail S, et al. Natriuretic response to the combination of atrial natriuretic peptide and terlipressin in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 1997;26:1229–1234.

[118] Krag A, Moller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007;46:1863–1871.

[119] Lenaerts A, Codden T, Meunier JC, Henry JP, Ligny G. Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system. *Hepatology* 2006;44:844–849.

[120] Singh V, Singh A, Singh B, Vijayvergiya R, Sharma N, Ghai A, et al. Midodrine and clonidine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:560–567.

[121] Rai N, Singh B, Singh A, Vijayvergiya R, Sharma N, Bhalla A, et al. Midodrine and tolvaptan in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomised pilot study. *Liver Int* 2017;37: 406–414.

[122] Tandon P, Tsuyuki RT, Mitchell L, Hoskinson M, Ma MM, Wong WW, et al. The effect of 1 month of therapy with midodrine, octreotide-LAR and albumin in refractory ascites: a pilot study. *Liver Int* 2009;29: 169–174.

[123] Hanafy AS, Hassaneen AM. Rifaximin and midodrine improve clinical outcome in refractory ascites including renal function, weight loss, and short-term survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1455–1461.

[124] Bellot P, Welker MW, Soriano G, von Schaewen M, Appenrodt B, Wiest R, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol* 2013;58:922–927.

- [125] Stirnimann G, Berg T, Spahr L, Zeuzem S, McPherson S, Lammert F, et al. Treatment of refractory ascites with an automated low-flow ascites pump in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:981–991.
- [126] Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, et al. Alfapump system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. *J Hepatol* 2017;67:940–949.
- [127] Sola E, Sanchez-Cabus S, Rodriguez E, Elia C, Cela R, Moreira R, et al. Effects of alfapump system on kidney and circulatory function in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Transpl* 2017;23:583–593.
- [128] Badillo R, Rockey DC. Hepatic hydrothorax. Clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine* 2014;93:135–142.
- [129] Garbuzenko DV, Arefyev NO. Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. *World J Hepatol* 2017;1197–1204.
- [130] Zenda T, Miyamoto S, Murata S, Mabuchi H. Detection of diaphragmatic defect as the cause of severe hepatic hydrothorax with magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 1998;9:2288–2289.
- [131] Hewett LJ, Bradshaw ML, Gordon LL, Rockey DC. Diagnosis of isolated hepatic hydrothorax using peritoneal scintigraphy. *Hepatology* 2016;64:1364–1366.
- [132] Alonso JC. Pleural effusion in liver disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:698–705.
- [133] Orman ES, Lok AS. Outcomes of patients with chest tube insertion for hepatic hydrothorax. *Hepatol Int* 2009;3:582–586.
- [134] Xiol X, Tremosa G, Castellote J, Gornals J, Lama C, et al. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax. *Transpl Int* 2005;18:672–675.
- [135] Sersté T, Moreno C, Francoz C, Razek WA, Paugham C, et al. The impact of preoperative hepatic hydrothorax on the outcome of adult liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:207–212.
- [136] Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, Gilchrist B, McEniff N, Falchuk KR, et al. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997;25:1366–1369.
- [137] Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rossle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intra-hepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:529–534.
- [138] Ditah IC, Al Bawardy BF, Saberi B, Ditah C, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for medically refractory hepatic hydrothorax: A systematic review and cumulative meta-analysis. *World J Hepatol* 2015;7:1797–1806.
- [139] Hou F, Qi X, Guo X. Effectiveness and safety of pleurodesis for hepatic hydrothorax: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2016;61:3321–3334.
- [140] Huang PM, Kuo SW, Chen JS, Lee JM. Thoracoscopic mesh repair of diaphragmatic defects in hepatic hydrothorax: A 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1921–1927.
- [141] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P, and the participants to CAPPS. Hyponatremia in cirrhosis: results of a survey. *Hepatology* 2006;44:1535–1542.
- [142] Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851–864.
- [143] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Intensive Care Med* 2014;40:320–331.
- [144] Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32–39.
- [145] Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macias M, Martin-Herrera L, Giron-Gonzalez JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002;162:323–328; Cordoba J, Garcia-Martinez R, Simon-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010;25:73–80.

- [146] Cordoba J, Garcia-Martinez R, Simon-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010;25:73–80.
- [147] Amodio P, Del Piccolo F, Pettenu E, Mapelli D, Angeli P, Iemmo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37–45.
- [148] Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:1135–1143.
- [149] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006;130:1652–1660.
- [150] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018–1026.
- [151] McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intra-venous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990;31:204–207.
- [152] Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006;26:234–243.
- [153] Cardenas A, Gines P, Marotta P, Czerwiec F, Oyuang J, Guevara M, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:571–578.
- [154] Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933–939.
- [155] Gines P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, del Arbol LR, Olteanu D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008;48:204–213.
- [156] O’Leary JG, Davis GL. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2009;15:1325–1329.
- [157] Wong F, Gines P, Watson H, Horsmans Y, Angeli P, Gow P, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:283–290.
- [158] Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* 2012;61:108–116.
- [159] Pose E, Sola E, Piano S, Gola E, Graupera I, Guevara M, et al. Limited efficacy of tolvaptan in patients with cirrhosis and severe hyponatremia: real-life experience. *Am J Med* 2017;130:372–375.
- [160] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407–2418.
- [161] Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol* 2015;62:S121–S130.
- [162] D’Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599–612.
- [163] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682.
- [164] Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007;65:82–88.



- [165] Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266–272.
- [166] Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254–2261.
- [167] Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Non invasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis : the “ANTICIPATE” study. *Hepatology* 2016;64:2173–2184.
- [168] De Franchis RBavero VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the BAVENO VI Consensus Workshop: Strati-fying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–752.
- [169] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WPractice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver DiseasesPractice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922–938.
- [170] North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospec-tive multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983–989.
- [171] D’Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180–1193.
- [172] Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, Gonzalez A, Saperas E, Dot J, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1347–1354.
- [173] Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003;361:952–954.
- [174] Garcia-Pagan JC, De Gottardi A, Bosch J. Review article: the modern management of portal hypertension—primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:178–186.
- [175] Hernandez-Gea V, Aracil C, Colomo A, Graupera I, Poca M, Torras X, et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with beta-blockers. *Am J Gastroenterol* 2012;107:418–427.
- [176] Puente A, Hernandez-Gea V, Graupera I, Roque M, Colomo A, Poca M, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int* 2014;34:823–833.
- [177] Villanueva C, Graupera I, Aracil C, Alvarado E, Minana J, Puente A, et al. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology* 2017;65:1693–1707.
- [178] D’Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475–505.
- [179] Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina MV, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1116–1126.
- [180] Li T, Ke W, Sun P, Chen X, Belgaumkar A, Huang Y, et al. Carvedilol for portal hypertension in cirrhosis: systematic review with meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010902.
- [181] Serste T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010;52:1017–1022.
- [182] Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012;61:967–969.
- [183] Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Non-selective beta-blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post hoc analysis of three RCTs with 1198 patients. *Hepatology* 2016;63:1968–1976.

- [184] Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen JE, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int* 2016;36:1304–1312.
- [185] Reiberger T, Mandorfer M. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66:849–859.
- [186] Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective  $\beta$ -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2015;64: 1111–1119.
- [187] Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2009;29:1189–1193.
- [188] Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. Non-selective beta-blocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:911–921.
- [189] Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2016;64:574–582.
- [190] Madsen BS, Nielsen KF, Fialla AD, Krag A. Keep the sick from harm in spontaneous bacterial peritonitis: Dose of beta blockers matters. *J Hepatol* 2016;64:1455–1456.
- [191] Serste T, Gustot T, Rautou PE, Francoz C, Njimi H, Durand F, et al. Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 2012;57: 274–280.
- [192] Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010;59:105–110.
- [193] Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210–1218.
- [194] Payance A, Bissonnette J, Roux O, Elkrief L, Gault N, Francoz C, et al. Lack of clinical or haemodynamic rebound after abrupt interruption of beta-blockers in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:966–973.
- [195] Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823–832.
- [196] Villanueva C, Escorsell A. Optimizing general management of acute variceal bleeding in cirrhosis. *Curr Hepatol Rep* 2014;13:198–207.
- [197] Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997;350: 1495–1499.
- [198] Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995;346:865–868.
- [199] Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310–335.
- [200] Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute illness—time to reappraise the basics. *N Engl J Med* 2011;364:2543–2544.
- [201] Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11–21.
- [202] Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014;60: 954–963.

- [203] Azam Z, Hamid S, Jafri W, Salih M, Abbas Z, Abid S, et al. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial. *J Hepatol* 2012;56:819–824.
- [204] Altraif I, Handoo FA, Aljumah A, Alalwan A, Dafalla M, Saeed AM, et al. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011;73:245–250.
- [205] Banares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M, Ruiz-del-Arbol L, et al. Endoscopic treatment vs. endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609–615.
- [206] Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gomez C, Lopez-Balaguer JM, Gonzalez B, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somato-statin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006;45:560–567.
- [207] Rios Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue vs. other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD010180.
- [208] Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655–1661.
- [209] Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049–1056.
- [210] Tandon P, Abraldes JG, Keough A, Bastiampillai R, Jayakumar S, Carbonneau M, et al. Risk of bacterial infection in patients with cirrhosis and acute variceal hemorrhage, based on child-pugh class, and effects of antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1189–1196.
- [211] Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34:671–676.
- [212] Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2005;41:588–594.
- [213] Escorsell A, Pavel O, Cardenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, et al. Esophageal balloon tamponade vs. esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63:1957–1996.
- [214] Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004;40:793–801.
- [215] García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362: 2370–2379.
- [216] Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013;58:45–50.
- [217] Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, Benosman H, Rousseau G, Poynard T, et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1074–1080.
- [218] Augustin S, Altamirano J, Gonzalez A, Dot J, Abu-Suboh M, Armengol JR, et al. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1787–1795.
- [219] Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2014;146:412–419.

- [220] Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Gentili F, Attili AF, Riggio O. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1959–1965.
- [221] Thuluvath PJ, Yoo HY. Portal Hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2973–2978.
- [222] Yoshikawa I, Murata I, Nakano S, Otsuki M. Effects of endoscopic variceal ligation on portal hypertensive gastropathy and gastric mucosal blood flow. *Am J Gastroenterol* 1998;93:71–74.
- [223] Urrunaga NH, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy and colopathy. *Clin Liver Dis* 2014;18:389–406.
- [224] Hosking SW, Kennedy HJ, Seddon I, Triger DR. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. *Hepatology* 1987;7:437–441.
- [225] Perez-Ayuso RM, Pique JM, Bosch J, Panes J, Gonzalez A, Perez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337:1431–1434.
- [226] Ripoll C, Garcia-Tsao G. Treatment of gastropathy and gastric antral vascular ectasia in patients with portal hypertension. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:483–494.
- [227] Kamath P, Lacerda M, Ahlquist D, McKusick MA, Andrews JC, Nagorney DA. Gastric Mucosal Responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;118:905–911.
- [228] Zhou Y, Qiao L, Wu J, Hu H, Xu C. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:973–979.
- [229] Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992;16:1343–1349.
- [230] Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011;54:1161–1167.
- [231] Rios CE, Seron P, Gisbert JP, Bonfill CX. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue vs. other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD010180.
- [232] Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection vs. beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut* 2010;59:729–735.
- [233] Chau TN, Patch D, Chan YW, Nagral A, Dick R, Burroughs AK. “Salvage” transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1998;114:981–998.
- [234] Hung HH, Chang CJ, Hou MC, Liao WC, Chan CC, Huang HC, et al. Efficacy of non-selective beta-blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2012;56:1025–1032.
- [235] Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy* 2007;39:679–685.
- [236] Saad WE. Endovascular management of gastric varices. *Clin Liver Dis* 2014;18:829–885.
- [237] Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology* 2007;46:831–840.
- [238] Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghoner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol* 2005;42:195–201.
- [239] Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422–433.

- [240] Appenrodt B, Grunhage F, Gentemann MG, Thyssen L, Sauerbruch T, Lammert F. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology* 2010;51: 1327–1333.
- [241] Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140–148.
- [242] Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223–229.
- [243] Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016;63:1299–1309.
- [244] Runyon BA. The evolution of ascitic fluid analysis in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1675–1677.
- [245] Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897–901.
- [246] Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1436–1442.
- [247] Van de Geijn GM, van Gent M, van Pul-Bom N, Beunis MH, van Tilburg AJ, Njo TL. A new flow cytometric method for differential cell counting in ascitic fluid. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90:506–511.
- [248] Fleming C, Brouwer R, van Alphen A, Lindemans J, de Jonge R. UF-1000i: validation of the body fluid mode for counting cells in body fluids. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1781–1790.
- [249] Gülberg V, Gerbes AL, Sauerbruch T, Appenrodt B. Insufficient sensitivity of reagent strips for spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007;46:1669.
- [250] Bellot P, García-Pagán JC, Francés R, Abrales JG, Navasa M, Pérez-Mateo M, et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;52:2044–2052.
- [251] Bruns T, Reuken PA, Stengel S, Gerber L, Appenrodt B, Schade JH, et al. The prognostic significance of bacterial DNA in patients with decompensated cirrhosis and suspected infection. *Liver Int* 2016;36: 1133–1142.
- [252] Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209–1211.
- [253] Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Lopes S, Ribeiro G, Figueiredo P. Spontaneous fungal peritonitis: a rare but severe complication of liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:1010–1016.
- [254] Chen CH, Shih CM, Chou JW, Liu YH, Hang LW, Hsia TC, et al. Outcome predictors of cirrhotic patients with spontaneous bacterial empyema. *Liver Int* 2011;31:417–424.
- [255] Xiol X, Castellvi JM, Guardiola J, Sese E, Castellote J, Perello A, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996;23:719–723.
- [256] Soriano G, Castellote J, Alvarez C, Girbau A, Gordillo J, Baliellas C, et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol* 2010;52:39–44.
- [257] Rimola A, Salmeron JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995;21:674–679.
- [258] Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course vs. long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991;100:1737–1742.
- [259] Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sabat M, Kolle L, et al. Amoxicillin-clavulanic acid vs. cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596–602.

[260] deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, Gu J, Barnhart HX, Fontana RJ, et al. Drug-induced liver injury network (DILIN). Amoxicillin-clavulanate-induced liver injury. *Dig Dis Sci* 2016;61:2406–2416.

[261] Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Rios B, Vasen W, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol* 2000;33:564–569.

[262] Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:75–84.

[263] Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin vs. intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011–1017.

[264] Fernandez J, Bert F, Nicolas-Chanoine MH. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *J Hepatol* 2016;65:1043–1054.

[265] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268–281.

[266] Fernandez J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551–1561.

[267] Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012;61:297–310.

[268] Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:126–133.

[269] Lutz P, Nischalke HD, Kramer B, Goeser F, Kaczmarek DJ, Schlabe S, et al. Antibiotic resistance in healthcare-related and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Clin Invest* 2017;47:44–52.

[270] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–810.

[271] Piano S, Bartoletti M, Tonon M, Baldassarre M, Chies G, Romano A, et al. Assessment of Sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Gut* 2017.

[272] Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–409.

[273] Garioud A, Cadranet JF, Pauwels A, Nousbaum JB, Thévenot T, Dao T, et al. Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux de France, Association Française pour l'Etude du Foie, Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie. Albumin Use in Patients With Cirrhosis in France: Results of the “ALBU-LIVE” Survey: A Case for Better EASL Guidelines Diffusion and/or Revision. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:831–838.

[274] Poca M, Concepcion M, Casas M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Hernandez-Gea V, et al. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:309–315.

[275] Fernandez J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology* 2016;63:2019–2031.

[276] Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818–824.

[277] Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, et al.

Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008;48:774–779.

- [278] Loomba R, Wesley R, Bain A, et al. Role of fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:487–493.
- [279] Saab S, Hernandez JC, Chi AC, et al. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 993–1001.
- [280] Krag A, Wiest R, Gluud LL. Fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1444–1445.
- [281] Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716–724.
- [282] Bauer TM, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G, et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci* 2002;47:1356–1361.
- [283] Terg R, Llano K, Cobas SM, Brotto C, Barrios A, Levi D, et al. Effects of oral ciprofloxacin on aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of short- and long-term administration, with daily and weekly dosages. *J Hepatol* 1998;29:437–442.
- [284] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:071–1081.
- [285] Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim S, Abd-Elsalam S. Randomized-controlled trial of rifaximin vs. norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1450–1454.
- [286] Min YW, Lim KS, Min BH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, et al. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:695–704.
- [287] Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology* 2016;64: 1265–1272.
- [288] Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014;146:1680–1690.
- [289] Pande C, Kumar A, Sarin SK. Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis: a double-blind placebo-controlled randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:831–839.
- [290] Fernandez J, Acevedo J, Arroyo V. Response to the clinical course and short-term mortality of cirrhotic patients with non-spontaneous bacterial peritonitis infections. *Liver Int* 2017;37:623.
- [291] Arvaniti V, D’Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1256.
- [292] Piano S, Morando F, Carretta G, Tonon M, Vettore E, Rosi S, et al. Predictors of early readmission in patients with cirrhosis after the resolution of bacterial infections. *Am J Gastroenterol* 2017;112: 1575–1583.
- [293] Bartoletti M, Giannella M, Lewis R, Caraceni P, Tedeschi S, Paul M, et al. A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients. *Clin Microbiol Infect* 2017.
- [294] Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, Lattanzi B, Giannelli V, Giusto M, et al. An empirical broad spectrum antibiotic therapy in health-care-associated infections improves survival in patients with cirrhosis: A randomized trial. *Hepatology* 2016;63:1632–1639.
- [295] Fiore M, Chiodini P, Pota V, Sansone P, Passavanti MB, Leone S, et al. Risk of spontaneous fungal peritonitis in hospitalized cirrhotic patients with ascites: a systematic review of observational studies and meta-analysis. *Minerva Anestesiol* 2017;83:1309–1316.
- [296] Piano S, Angeli P. Reply letter. *Hepatology* 2016;64:998–999.

- [297] Guevara M, Terra C, Nazar A, Sola E, Fernandez J, Pavesi M, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012;57:759–765.
- [298] Thevenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015;62:822–830.
- [299] Piano S, Romano A, Di Pascoli M, Angeli P. Why and how to measure renal function in patients with liver disease. *Liver Int* 2017;37: 116–122.
- [300] Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, Stark PC, Levey AS, Klintmalm GB. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl* 2004;10:301–309.
- [301] Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024–2031.
- [302] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–29.
- [303] Roy L, Legault L, Pomier-Layrargues G. Glomerular filtration rate measurement in cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol* 1998;50:342–346.
- [304] Francoz C, Nadim MK, Baron A, Prie D, Antoine C, Belghiti J, et al. Glomerular filtration rate equations for liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis: validation of current recommendations. *Hepatology* 2014;59:1514–1521.
- [305] Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:605–613.
- [306] Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064–2077.
- [307] Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56: 310–318.
- [308] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
- [309] Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2012;16: R23.
- [310] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179–c184.
- [311] Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013;57:753–762.
- [312] de Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Luiz RR, Guzzo PL, da Silva Rosa JM, Rocha E, et al. Acute kidney injury network criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:21–26.
- [313] Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59:474–481.
- [314] Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013;59:482–489.
- [315] Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013;62:131–137.



- [316] Wong F, O’Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, et al. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology* 2013;145:1280–1288.
- [317] Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:438–445.
- [318] Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968–974.
- [319] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidny Int* 2012;2013:1–150.
- [320] Rosi S, Piano S, Frigo AC, Morando F, Fasolato S, Cavallin M, et al. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: can we use an imputed value of serum creatinine? *Liver Int* 2015;35:2108–2114.
- [321] Guevara M, Fernandez-Esparrach G, Alessandria C, Torre A, Terra C, Montana X, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2004;40:646–651.
- [322] Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Lenhardt C, Huber W, Schmid RM. Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Med* 2009;35:152–156.
- [323] Cabrera J, Falcón L, Gorriz E, Pardo MD, Granados R, Quinones A, Maynar M. Abdominal decompression plays a major role in early postparacentesis haemodynamic changes in cirrhotic patients with tense ascites. *Gut* 2001;48:384–389.
- [324] de Cleve R, Silva FP, Zilberstein B, Machado DJ. Acute renal failure due to abdominal compartment syndrome: report on four cases and literature review. *Rev Hospital das Clin* 2001;56:123–130.
- [325] Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O’Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717–735.
- [326] Umgelter A, Reindl W, Wagner KS, Franzen M, Stock K, Schmid RM, et al. Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncon-trolled trial. *Critical care* 2008;12:R4.
- [327] Moreau R, Lebrec D. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:111–123.
- [328] Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233–243.
- [329] Fagundes C, Pepin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Sola E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:267–273.
- [330] Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622–632.
- [331] Qasem AA, Farag SE, Hamed E, Emara M, Bihery A, Pasha H. Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *ISRN Nephrol* 2014;2014:376795.
- [332] Barreto R, Elia C, Sola E, Moreira R, Ariza X, Rodriguez E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *J Hepatol* 2014;61:35–42.
- [333] Ariza X, Sola E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015;10:e0128145.

- [334] Puthumana J, Ariza X, Belcher JM, Graupera I, Ginès P, Parikh CR. Urine interleukin 18 and lipocalin 2 are biomarkers of acute tubular necrosis in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1003–1013.
- [335] Huelin P, Elia C, Solà E, Solé C, Moreira R, Carol M. New diagnostic algorithm of acute kidney injury in cirrhosis that includes categorization of stage 1 and assessment of urine NGAL. Relevance for the differential diagnosis and clinical outcomes. *J Hepatol* 2017;66:S11.
- [336] Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58–66.
- [337] Trawale JM, Paradis V, Rautou PE, Francoz C, Escolano S, Sallee M, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinico-pathological study. *Liver Int* 2010;30:725–732.
- [338] Wadei HM, Geiger XJ, Cortese C, Mai ML, Kramer DJ, Rosser BG, et al. Kidney allocation to liver transplant candidates with renal failure of undetermined etiology: role of percutaneous renal biopsy. *Am J Transplant* 2008;8:2618–2626.
- [339] Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702–709.
- [340] Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, Mukhopadhyaya A, Mookerjee RP, Moore K, et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:111–119.
- [341] Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:197–209.
- [342] Albillos A, de la Hera A, Gonzalez M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37:208–217.
- [343] Navasa M, Follo A, Filella X, Jimenez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227–1232.
- [344] Shah N, Dhar D, El Zahraa Mohammed F, Habtesion A, Davies NA, Jover-Cobos M, et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J Hepatol* 2012;56: 1047–1053.
- [345] Shah N, Mohamed FE, Jover-Cobos M, Macnaughtan J, Davies N, Moreau R, et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int* 2013;33: 398–409.
- [346] Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2015;35:2–11.
- [347] Emllet DR, Shaw AD, Kellum JA. Sepsis-associated AKI: epithelial cell dysfunction. *Semin Nephrol* 2015;35:85–95.
- [348] Prowle JR, Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Semin Nephrol* 2015;35:64–74.
- [349] de Seigneux S, Martin PY. Preventing the progression of AKI to CKD: the role of mitochondria. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1327–1329.
- [350] Bairaktari E, Liamis G, Tsolas O, Elisaf M. Partially reversible renal tubular damage in patients with obstructive jaundice. *Hepatology* 2001;33:1365–1369.
- [351] van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int* 2013;84:192–197.
- [352] Durand F, Graupera I, Gines P, Olson JC, Nadim MK. Pathogenesis of hepatorenal syndrome: implications for therapy. *Am J Kidney Dis* 2016;67:318–328.
- [353] Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122: 923–930.

[354] Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941–948.

[355] Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized prospective double blind, placebo controlled study of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360–1368.

[356] Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, Diaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352–1359.

[357] Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O’Leary JG, et al. REVERSE study investigators terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1. *Gastroenterology* 2016;150:1579–1589.

[358] Rodriguez E, Elia C, Sola E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol* 2014;60:955–961.

[359] Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, et al. Terlipressin plus albumin vs. midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 2015;62:567–574.

[360] Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion vs. intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63:983–992.

[361] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD005162.

[362] Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Muscatiello N, Kamath PS. Singh S. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:94–102.

[363] Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y, Kimura Y, Atsukawa M, Katakura T, et al. Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24: 1791–1797.

[364] Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013;58:1836–1846.

[365] Gerbes AL, Huber E, Gulberg V. Terlipressin for hepatorenal syndrome: continuous infusion as an alternative to i.v. bolus administration. *Gastroenterology* 2009;137:1179–1181.

[366] Piano S, Morando F, Fasolato S, Cavallin M, Boscato N, Boccagni P, et al. Continuous recurrence of type 1 hepatorenal syndrome and long-term treatment with terlipressin and albumin: a new exception to MELD score in the allocation system to liver transplantation? *J Hepatol* 2011;55:491–496.

[367] Gow PJ, Ardalan ZS, Vasudevan A, Testro AG, Ye B, Angus PW. Outpatient terlipressin infusion for the treatment of refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1041–1042.

[368] Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007;47:499–505.

[369] Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374–380.

[370] Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012;56:1293–1298.

- [371] Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1689–1697.
- [372] Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007;52:742–748.
- [373] Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140–146.
- [374] Rodriguez E, Henrique Pereira G, Sola E, Elia C, Barreto R, Pose E, et al. Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl* 2015;21:1347–1354.
- [375] Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 2011;55:315–321.
- [376] Piano S, Schmidt HH, Ariza X, Amoros A, Romano A, Solà E, et al. Impact of Acute-on-Chronic Liver Failure on response to treatment with terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2017;66:S572.
- [377] Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:219–226.
- [378] Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288–295.
- [379] Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilibert R, Sort P, Jimenez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416–422.
- [380] Testino G, Ferro C, Sumberaz A, Messa P, Morelli N, Guadagni B, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepato-gastroenterology* 2003;50:1753–1755.
- [381] Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Buttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail* 1995;17:135–146.
- [382] Sourianarayanan A, Raina R, Garg G, McCullough AJ, O’Shea RS. Management and outcome in hepatorenal syndrome: need for renal replacement therapy in non-transplanted patients. *Int Urol Nephrol* 2014;46:793–800.
- [383] Staufer K, Roedl K, Kivaranovic D, Drolz A, Horvatits T, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Renal replacement therapy in critically ill liver cirrhotic patients—outcome and clinical implications. *Liver Int* 2017;37:843–850.
- [384] Wu VC, Ko WJ, Chang HW, Chen YS, Chen YW, Chen YM, et al. Early renal replacement therapy in patients with postoperative acute liver failure associated with acute renal failure: effect on postoperative outcomes. *J Am Coll Surg* 2007;205:266–276.
- [385] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2016;375:122–133.
- [386] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstadt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the elain randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315: 2190–2199.
- [387] Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, Chin H, Falk RJ, Klemmer PJ. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005;68:362–370.

- [388] Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153–1162.
- [389] Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142:782–789.
- [390] Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl* 2011;17: 1328–1332.
- [391] Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361–365.
- [392] Nadim MK, Sung RS, Davis CL, Andreoni KA, Biggins SW, Danovitch GM, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant* 2012;12:2901–2908.
- [393] Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:809–824.
- [394] Angeli P, Gines P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: an evolving issue with relevant implications for clinical practice. *J Hepatol* 2012;57:1135–1140.
- [395] Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M, et al. A multistep, consensus-based approach to organ allocation in liver transplantation: toward a “blended principle model”. *Am J Transplant* 2015;1:2552–2561.
- [396] Akriyadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637–1648.
- [397] Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1033–1041.
- [398] Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA, Houlihan DD. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:845–854.
- [399] Allen AM, Kim WR. Epidemiology and healthcare burden of acute-on-chronic liver failure. *Semin Liver Dis* 2016;36:123–126.
- [400] Piano S, Tonon M, Vettore E, Stanco M, Pilutti C, Romano A, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:1177–1184.
- [401] Arroyo V, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure: definition, diagnosis, and clinical characteristics. *Semin Liver Dis* 2016;36:109–116.
- [402] Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014;8:453–471.
- [403] Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, Lin HC, et al. Toward an improved definition of acute on chronic liver failure. *Gastroenterology* 2014;147:4–10.
- [404] Bajaj JS. Defining acute-on-chronic liver failure: will East and West ever meet? *Gastroenterology* 2013;144:1337–1339.
- [405] Kim TY, Song DS, Kim HY, Sinn DH, Yoon EL, Kim CW, et al. Characteristics and discrepancies in acute-on-chronic liver failure: need for a unified definition. *PLoS One* 2016;11:e0146745.
- [406] Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Gines P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62: S131–S143.

- [407] Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amoros A, Fernandez J, Holland-Fischer P, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015;62:831–840.
- [408] Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Gines P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041.
- [409] Trebicka J. Predisposing factors in acute-on-chronic liver failure. *Semin Liver Dis* 2016;36:167–173.
- [410] Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:61.
- [411] Bajaj JS, O’Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014;60:250–256.
- [412] Silva PE, Fayad L, Lazzarotto C, Ronsoni MF, Bazzo ML, Colombo BS, et al. Single-centre validation of the EASL-CLIF consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:1516–1523.
- [413] Li H, Chen LY, Zhang NN, Li ST, Zeng B, Pavesi M, et al. Characteristics, diagnosis and prognosis of acute-on-chronic liver failure in cirrhosis associated to hepatitis B. *Sci Rep* 2016;6:25487.
- [414] Shalimar, Saraswat V, Singh SP, Duseja A, Shukla A, Eapen CE, et al. Acute-on-chronic liver failure in India: The Indian National Association for Study of the Liver consortium experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1742–1749.
- [415] Shi Y, Yang Y, Hu Y, Wu W, Yang Q, Zheng M, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology* 2015;62:232–242.
- [416] Shalimar, Kumar D, Vadiraja PK, Nayak B, Thakur B, Das P, et al. Acute on chronic liver failure because of acute hepatic insults: Etiologies, course, extrahepatic organ failure and predictors of mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:856–864.
- [417] Dhiman RK, Agrawal S, Gupta T, Duseja A, Chawla Y. Chronic liver failure-sequential organ failure assessment is better than the asia-pacific association for the study of Liver criteria for defining acute-on-chronic liver failure and predicting outcome. *World J Gastroenterol* 2014;20:14934–14941.
- [418] Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, Barg-Hock H, Heim A, Kamar N, et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010;16:74–82.
- [419] Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Gines P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61: 1038–1047.
- [420] McPhail MJ, Shawcross DL, Abeles RD, Chang A, Patel V, Lee GH, et al. Increased survival for patients with cirrhosis and organ failure in liver intensive care and validation of the chronic liver failure-sequential organ failure scoring system. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13: 1353–1360.
- [421] Lee M, Lee JH, Oh S, Jang Y, Lee W, Lee HJ, et al. CLIF-SOFA scoring system accurately predicts short-term mortality in acutely decompensated patients with alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis. *Liver Int* 2015;35:46–57.
- [422] O’Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018.
- [423] Choudhury A, Jindal A, Maiwall R, Sharma MK, Sharma BC, Pamecha V, et al. APASL ACLF Working Party Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models. *Hepatology* 2017;11:461–471.

[424] Hernaez R, Sola E, Moreau R, Gines P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66:541–553.

[425] Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243–252.

[426] Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011;53:774–780.

[427] Lin B, Pan CQ, Xie D, Xie J, Xie S, Zhang X, et al. Entecavir improves the outcome of acute-on-chronic liver failure due to the acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2013;7:460–467.

[428] Zhang Y, Hu XY, Zhong S, Yang F, Zhou TY, Chen G, et al. Entecavir vs lamivudine therapy for naive patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2014;20:4745–4752.

[429] Xiang-Hui Y, Lang X, Yan Z, Li Z, Xiao-Feng S, Hong R. Prediction of prognosis to lamivudine in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: using virologic response at week 4. *Eur J Intern Med* 2014;25:860–864.

[430] Chen JF, Wang KW, Zhang SQ, Lei ZY, Xie JQ, Zhu JY, et al. Dexamethasone in outcome of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:800–806.

[431] Guo YM, Li FY, Gong M, Zhang L, Wang JB, Xiao XH, et al. Short-term efficacy of treating hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure based on cold pattern differentiation with hot herbs: A randomized controlled trial. *Chin J Integr Med* 2016;22:573–580.

[432] Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142:505–512.

[433] Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, Joannidis M, Pratschke J, Graziadei IW, et al. Acute-on-chronic liver failure: excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver Transpl* 2013;19:879–886.

[434] Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 2017;67:708–715.

[435] Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:57–62.

[436] Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937–1949.

[437] Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* 2006;43:673–681.

[438] Acevedo J, Fernandez J, Prado V, Silva A, Castro M, Pavesi M, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology* 2013;58:1757–1765.

[439] Jang JY, Kim TY, Sohn JH, Lee TH, Jeong SW, Park EJ, et al. Relative adrenal insufficiency in chronic liver disease: its prevalence and effects on long-term mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:819–826.

[440] Tsai MH, Huang HC, Peng YS, Chen YC, Tian YC, Yang CW, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in cirrhotic patients with acute gastroesophageal variceal bleeding: risk factors and association with outcome. *Crit Care Med* 2014;42:2546–2555.

[441] Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Scicali R, Vasianopoulou P, et al. Comparison of total cortisol, free cortisol, and surrogate markers of free cortisol in diagnosis of adrenal insufficiency in patients with stable cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:504–512.

- [442] Kim G, Huh JH, Lee KJ, Kim MY, Shim KY, Baik SK. Relative adrenal insufficiency in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2017;62:1067–1079.
- [443] Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Germani G, Tsochatzis E, et al. Adrenocortical dysfunction in liver disease: a systematic review. *Hepatology* 2012;55:1282–1291.
- [444] McNeilly AD, Macfarlane DP, O'Flaherty E, Livingstone DE, Mitic T, McConnell KM, et al. Bile acids modulate glucocorticoid metabolism and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in obstructive jaundice. *J Hepatol* 2010;52:705–711.
- [445] Worlicek M, Knebel K, Linde HJ, Moleda L, Scholmerich J, Straub RH, et al. Splanchnic sympathectomy prevents translocation and spreading of *E coli* but not *S aureus* in liver cirrhosis. *Gut* 2010;59: 1127–1134.
- [446] Cholongitas E, Goulis I, Pagkalidou E, Haidich AB, Karagiannis AKA, Nakouti T, et al. Relative adrenal insufficiency is associated with the clinical outcome in patients with stable decompensated cirrhosis. *Ann Hepatol* 2017;16:584–590.
- [447] Trifan A, Chiriac S, Stanciu C. Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2013;19:445–456.
- [448] Galbois A, Rudler M, Massard J, Fulla Y, Bennani A, Bonnefont-Rousselot D, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol* 2010;52:839–845.
- [449] Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum-free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629–1638.
- [450] Tan T, Chang L, Woodward A, McWhinney B, Galligan J, Macdonald GA, et al. Characterising adrenal function using directly measured plasma free cortisol in stable severe liver disease. *J Hepatol* 2010;53:841–848.
- [451] Coolens JL, Van Baelen H, Heyns W. Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. *J Steroid Biochem* 1987;26:197–202.
- [452] le Roux CW, Sivakumaran S, Alaghband-Zadeh J, Dhillon W, Kong WM, Wheeler MJ. Free cortisol index as a surrogate marker for serum free cortisol. *Ann Clin Biochem* 2002;39:406–408.
- [453] Arafah BM, Nishiyama FJ, Tlaygeh H, Hejal R. Measurement of salivary cortisol concentration in the assessment of adrenal function in critically ill subjects: a surrogate marker of the circulating free cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2965–2971.
- [454] Thevenot T, Borot S, Remy-Martin A, Sapin R, Cervoni JP, Richou C, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients using concentration of serum-free and salivary cortisol. *Liver Int* 2011;31:425–433.
- [455] Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006;44: 1288–1295.
- [456] Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulka-reem A, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010;182: 1971–1977.
- [457] Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002;87:9–15.
- [458] Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth* 2010;104:3–11.
- [459] Mehta G, Gustot T, Mookerjee RP, Garcia-Pagan JC, Fallon MB, Shah VH, et al. Inflammation and portal hypertension - the undiscovered country. *J Hepatol* 2014;61:155–163.
- [460] De BK, Majumdar D, Das D, Biswas PK, Mandal SK, Ray S, et al. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non-cirrhotic portal fibrosis. *J Hepatol* 2003;39:315–319.
- [461] Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int* 2014;8:588–594.



- [462] Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 2458–2466.
- [463] Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:326–332.
- [464] Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001;49:268–275.
- [465] Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancellieri C, Ligabue A, Baraldini M, et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991;12:207–216.
- [466] Kim MY, Baik SK, Won CS, Park HJ, Jeon HK, Hong HI, et al. Dobutamine stress echocardiography for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2010;16:376–382.
- [467] Krag A, Bendtsen F, Dahl EK, Kjaer A, Petersen CL, Moller S. Cardiac function in patients with early cirrhosis during maximal beta-adrenergic drive: a dobutamine stress study. *PLoS One* 2014;9:e109179.
- [468] Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356–364.
- [469] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–1463.
- [470] Stampehl MR, Mann DL, Nguyen JS, Cota F, Colmenares C, Dokainish H. Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography* 2015;32:71–78.
- [471] Chen Y, Chan AC, Chan SC, Chok SH, Sharr W, Fung J, et al. A detailed evaluation of cardiac function in cirrhotic patients and its alteration with or without liver transplantation. *J Cardiol* 2016;67:140–146.
- [472] Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int* 2013;33:1158–1165.
- [473] Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Sola E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol* 2013;58:51–57.
- [474] Cesari M, Fasolato S, Rosi S, Angeli P. Cardiac dysfunction in patients with cirrhosis: is the systolic component its main feature? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:660–666.
- [475] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd 3rd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321–1360.
- [476] Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients  $\geq$  65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2005;96:832–836.
- [477] Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200–3205.
- [478] Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26: 1131–1137.

[479] Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007;56:869–875.

[480] Ruiz-del-Arbol L, Achecar L, Serradilla R, Rodriguez-Gandia MA, Rivero M, Garrido E, et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology* 2013;58:1732–1741.

[481] Cesari M, Frigo AC, Tonon M, Angeli P. Cardiovascular predictors of death in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017.

[482] Merli M, Torromeo C, Giusto M, Iacovone G, Riggio O, Puddu PE. Survival at 2 years among liver cirrhotic patients is influenced by left atrial volume and left ventricular mass. *Liver Int* 2017;37:700–706.

[483] Kozor R, Nordin S, Treibel TA, Rosmini S, Castelletti S, Fontana M, et al. Insight into hypertrophied hearts: a cardiovascular magnetic resonance study of papillary muscle mass and T1 mapping. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;18:1034–1040.

[484] Ngu PJ, Butler M, Pham A, Roberts SK, Taylor AJ. Cardiac remodelling identified by cardiovascular magnetic resonance in patients with hepatitis C infection and liver disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;32:629–636.

[485] Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439–447.

[486] Zhang W, Xu X, Kao R, Mele T, Kvietys P, Martin CM, et al. Cardiac fibroblasts contribute to myocardial dysfunction in mice with sepsis: the role of NLRP3 inflammasome activation. *PLoS One* 2014;9:e107639.

[487] Gaskari SA, Liu H, D’Mello C, Kunos G, Lee SS. Blunted cardiac response to hemorrhage in cirrhotic rats is mediated by local macrophage-released endocannabinoids. *J Hepatol* 2015;62:1272–1277.

[488] Liu H, Lee SS. Nuclear factor-kappaB inhibition improves myocardial contractility in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Liver Int* 2008;28: 640–648.

[489] Trevisani F, Di Micoli A, Zambruni A, Biselli M, Santi V, Erroi V, et al. QT interval prolongation by acute gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:1510–1515.

[490] Zhao J, Qi X, Hou F, Ning Z, Zhang X, Deng H, et al. Prevalence, risk factors and in-hospital outcomes of QTc interval prolongation in liver cirrhosis. *Am J Med Sci* 2016;352:285–295.

[491] Krag A, Bendtsen F, Mortensen C, Henriksen JH, Moller S. Effects of a single terlipressin administration on cardiac function and perfusion in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1085–1092.

[492] Wannhoff A, Hippchen T, Weiss CS, Friedrich K, Rupp C, Neumann-Haefelin C, et al. Cardiac volume overload and pulmonary hypertension in long-term follow-up of patients with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:955–965.

[493] Busk TM, Bendtsen F, Henriksen JH, Fuglsang S, Clemmesen JO, Larsen FS, et al. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on blood volume distribution in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2017;49:1353–1359.

[494] Raevens S, De Pauw M, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, Troisi RI, et al. Prevalence and outcome of diastolic dysfunction in liver transplantation recipients. *Acta Cardiol* 2014;69:273–280.

[495] Saner FH, Neumann T, Canbay A, Treckmann JW, Hartmann M, Goerlinger K, et al. High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients. *Transpl Int* 2011;24:425–432.

[496] Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, et al. Systolic dysfunction and diastolic dysfunction do not influence medium-term prognosis in patients with cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2014;25:241–246.

- [497] Alexopoulou A, Papatheodoridis G, Pouriki S, Chrysohoou C, Raftopou-los L, Stefanadis C, et al. Diastolic myocardial dysfunction does not affect survival in patients with cirrhosis. *Transpl Int* 2012;25: 1174–1181.
- [498] Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. ERS task force pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD) scientific committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24: 861–880.
- [499] Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology* 2014;59:1627–1637.
- [500] Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, Cakaloglu Y, Adalet I, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci* 2003;48:556–560.
- [501] Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk GC, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology* 2006;131:69–75.
- [502] Rodríguez-Roisin R, Agustí AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897–902.
- [503] Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000;32:859–865.
- [504] Voiosu AM, Daha IC, Voiosu TA, Mateescu BR, Dan GA, Bañicus CR, et al. Prevalence and impact on survival of hepatopulmonary syndrome and cirrhotic cardiomyopathy in a cohort of cirrhotic patients. *Liver Int* 2015;35:2547–2555.
- [505] Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome; a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378–2387.
- [506] Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042–1052.
- [507] Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122–1129.
- [508] Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008;135:1168–1175.
- [509] Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 2006;17:1–15.
- [510] Boryczka G, Hartleb M, Rudzki K, Janik MA. Influence of an upright body position on the size of intrapulmonary blood shunts in patients with advanced liver cirrhosis. *J Physiol Pharmacol* 2015;66:855–861.
- [511] Fallon MB, Abrams GA, Luo B, Hou Z, Dai J, Ku DD. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997;113:606–614.
- [512] Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Ling Y, Fallon MB. ET-1 and TNF- $\alpha$  in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G294–G303.
- [513] Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;35:478–491.
- [514] Ling Y, Zhang J, Luo B, Song D, Liu L, Tang L, et al. The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology* 2004;39:1593–1602.
- [515] Tang L, Luo B, Patel RP, Ling Y, Zhang J, Fallon MB. Modulation of pulmonary endothelial endothelin B receptor expression and signaling: implications for experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L1467–L1472.
- [516] Frossard JL, Schiffer E, Cikirikcioglu B, Bourquin BJ, Morel DR, Pastor MC. Opposite regulation of endothelial NO synthase by HSP90 and caveolin in liver and lungs of rats with hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293:G864–G870.

- [517] Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi KA, Wartski M, Dulmet E, et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 514–517.
- [518] Thenappan T, Goel A, Marsboom G, Fang YH, Toth PT, Zhang HJ, et al. A central role for CD68(1) macrophages in hepatopulmonary syndrome: reversal by macrophage depletion. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1080–1091.
- [519] Zhang J, Yang W, Luo B, Hu B, Maheshwari A, Fallon MB. The role of CX(3)CL1/CX(3)CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular mono-cyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2012;57:752–758.
- [520] Carter EP, Hartsfield CL, Miyazono M, Jakkula M, Morris Jr KG, McMurtry IF. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L346–L353.
- [521] Zhang J, Luo B, Tang L, Wang Y, Stockard CR, Kadish I, et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2009;136:1070–1080.
- [522] Zhang J, Yang W, Hu B, Wu W, Fallon MB. Endothelin-1 activation of the endothelin B receptor modulates pulmonary endothelial CX3CL1 and contributes to pulmonary angiogenesis in experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Pathol* 2014;184:1706–1714.
- [523] Zeng J, Chen L, Chen B, Lu K, Belguise K, Wang X, et al. MicroRNA-199 a-5p Regulates the Proliferation of Pulmonary Microvascular Endothelial Cells in Hepatopulmonary Syndrome. *Cell Physiol Biochem* 2015;37:1289–1300.
- [524] Roberts KE, Kawut SM, Krowka MJ, Brown Jr RS, Trotter JF, Shah V, et al. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2010;39:130–139.
- [525] Chang CC, Wang SS, Hsieh HG, Lee WS, Chuang CL, Hc Lin, et al. Rosuvastatin improves hepatopulmonary syndrome through inhibition of inflammatory angiogenesis of lung. *Clin Sci* 2015;129:449–460.
- [526] Rodriquez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. ERS (European Respiratory Society) Task ForcePHD Scientific Committee. Highlights of the ERS task force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *J Hepatol* 2005;42:924–927.
- [527] Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:749–754.
- [528] Hoerning A, Raub S, Neudorf U, Muntjes C, Kathemann S, Lainka E, et al. Pulse oximetry is insufficient for timely diagnosis of hepatopulmonary syndrome in children with liver cirrhosis. *J Pediatr* 2014;164:546–552.
- [529] Horvatits T, Drolz A, Roedl K, Herkner H, Ferlitsch A, Perkmann T, et al. Von Willebrand factor antigen for detection of hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014;61:544–549.
- [530] Köksal D, Kaçar S, Köksal AS, Tüfekçioğ˘lu O, Küçükay F, Okten S, et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:77–83.
- [531] Lee KN, Lee HJ, Shin WW, Webb WR. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 1999;211:549–553.
- [532] Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109: 1283–1288.
- [533] Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE, Brachman MB, Genovesi MG. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am J Med* 1977;63:746–754.
- [534] Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998;114: 305–310.

- [535] Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepato-pulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192–197.
- [536] Kalambokis G, Tsianos EV. Pitfalls in the assessment of intrapulmonary shunt using lung perfusion scintigraphy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010;31:138–139.
- [537] Kochar R, Tanikella R, Fallon MB. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. *Dig Dis Sci* 2011;56:1862–1868.
- [538] Tanikella R, Philips GM, Faulk DK, Kawut SM, Fallon MB. Pilot study of pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2008;14: 1199–1203.
- [539] Gupta LB, Kumar A, Jaiswal AK, Yusuf J, Metha V, Tyagi S, et al. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot study. *Arch Intern Med* 2008;168:1820–1823.
- [540] De BK, Dutta D, Pal SK, Gangopadhyay S, Das Bakshi S, Pani A. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol* 2010;24:183–188.
- [541] Shaikh SA, Tischer S, Choi EK, Fontana RJ. Good for the lung but bad for the liver? Garlic-induced hepatotoxicity following liver transplantation. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:646–648.
- [542] Tsauo J, Weng N, Ma H, Jiang M, Zhao H, Li X. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in the management of hepatopulmonary syndrome: a systemic literature review. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1266–1271.
- [543] Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA, Stanson AW, Krom RA. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 1995;21:96–100.
- [544] Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004;10:174–182.
- [545] Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant* 2010;10:354–363.
- [546] Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG, Krowka MJ. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2006;12:S105–S107.
- [547] Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, Dierkhising RA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology* 2013;57:427–2435.
- [548] Goldberg DS, Krok K, Batra S, Trotter JF, Kawut SM, Fallon MB. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database. *Gastroenterology* 2014;146:1256–1265.
- [549] Fleming GM, Cornell TT, Welling TH, Magee JC, Annich GM. Hepatopulmonary syndrome use of extracorporeal life support for life-threatening hypoxia following liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:966–970.
- [550] Monsel A, Mal H, Brisson H, Luo R, Eyraud D, Vénizet C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to liver transplantation for acute respiratory distress syndrome-induced life-threatening hypoxemia aggravated by hepatopulmonary syndrome. *Crit Care* 2011;15:R234.
- [551] Chihara Y, Egawa H, Tsuboi T, Oga T, Handa T, Yamamoto K, et al. Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:44–148.
- [552] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1573–1619.

- [553] Torregrosa M, Genesca J, Gonzalez A, Evangelista A, Mora A, Margarit C, et al. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation* 2001;71:572–574.
- [554] Raevens S, Colle I, Reyntjens K, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, et al. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. *Liver Transpl* 2013;19:602–610.
- [555] Cotton CL, Gandhi S, Vaitkus PT, Massad MG, Benedetti E, Mrtek RG, et al. Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2002;8:1051–1054.
- [556] Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;48:196–203.
- [557] Paulus JK, Roberts KE. Oestrogen and sexual Dimorphism of pulmonary arterial hypertension; a transitional challenge. *Eur Respir J* 2013;41:1014–1016.
- [558] Talwalkar JA, Swanson KL, Krowka MJ, Andrews JC, Kamath PS. Prevalence of spontaneous portosystemic shunts in patients with portopulmonary hypertension and effect on treatment. *Gastroenterology* 2011;141:1673–1679.
- [559] Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100: 520–528.
- [560] Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:492–498.
- [561] Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;8:2445–2453.
- [562] Cartin-Ceba R, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Clin Liver Dis* 2014;18:421–438.
- [563] Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, Narkewicz MR, Mengshol S, Whitworth JR, et al. Portopulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr* 2005;147:20–26.
- [564] Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:637–643.
- [565] Krowka MJ, Cartin-Ceba R. Portopulmonary hypertension: formidable dual threat vs. hopeful dual therapy. *Liver Transpl* 2014;20:635–636.
- [566] Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RP, Goldsmith RL, Widlitz AC, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005;95:199–203.
- [567] Ricci GL, Melgosa MT, Burgos F, Valera JL, Pizarro S, Roca J, et al. Assessment of acute pulmonary vascular reactivity in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2007;13:1506–1514.
- [568] Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120–126.
- [569] Halank M, Miehle S, Hoeffken G, Schmeisser A, Schulze M, Strasser RH. Use of oral endothelin-receptor antagonist bosentan in the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2004;77:1775–1776.
- [570] Hoepfer MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:502–508.
- [571] Savale L, Magnier R, Le Pavec J, Jais X, Montani D, O'Callaghan DS, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41:96–103.

[572] Barth F, Gerber PJ, Reichen J, Dufour JF, Nicod LP. Efficiency and safety of bosentan in child C cirrhosis with portopulmonary hypertension and renal insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1117–1119.

[573] Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:1096–1102.

[574] Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, Wiesner RH, Krowka MJ. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest* 2011;139:109–114.

[575] DuBrock HM, Channick RN, Krowka MJ. What's new in the treatment of portopulmonary hypertension? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:983–992.

[576] Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:563–567.

[577] Cadden IS, Greanya ED, Erb SR, Scudamore CH, Yoshida EM. The use of sildenafil to treat portopulmonary hypertension prior to liver transplantation. *Ann Hepatol* 2009;8:158–161.

[578] Fisher JH, Johnson SR, Chau C, Kron AT, Granton JT. Effectiveness of phosphodiesterase-5 inhibitor therapy for portopulmonary hypertension. *Can Respir J* 2015;22:42–46.

[579] Tzathas C, Christidou A, Ladas SD. Sildenafil (viagra) is a risk factor for acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1856.

[580] Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997;63:604–606.

[581] Sussman N, Kaza V, Barshes N, Stribling R, Goss J, O'Mahony C, et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. *Am J Transplant* 2006;6:2177–2182.

[582] Fix OK, Bass NM, De Marco T, Merriman RB. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl* 2007;13:875–885.

[583] Awdish RL, Cajigas HR. Early initiation of prostacyclin in portopulmonary hypertension: 10 years of a transplant center's experience. *Lung* 2013;191:593–600.

[584] Melgosa MT, Ricci GL, Garcia-Pagan JC, Blanco I, Escribano P, Abraldes JG, et al. Acute and long-term effects of inhaled iloprost in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2010;16:348–356.

[585] Colombato LA, Spahr L, Martinet JP, Dufresne MP, Lafortune M, Fenyves D, et al. Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. *Gut* 1996;39:600–604.

[586] Boyer TD, Haskal ZJ. American Association for the Study of Liver D. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010;51:306.

[587] Yoshida EM, Erb SR, Pflugfelder PW, Ostrow DN, Ricci DR, Ghent CN, et al. Single-lung vs. liver transplantation for the treatment of portopulmonary hypertension—a comparison of two patients. *Transplantation* 1993;55:688–690.

[588] Krowka MJ, Wiesner RH, Heimbach JK. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: a contemporary view and look forward. *J Hepatol* 2013;59:367–374.

[589] Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, Schroeder RA, Rustgi VK, Rubin LJ, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999;67:1087–1093.

[590] Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443–450.

[591] Mangus RS, Kinsella SB, Marshall GR, Fridell JA, Wilkes KR, Tector AJ. Mild to moderate pulmonary hypertension in liver transplantation. *J Surg Res* 2013;184:1150–1156.

- [592] Raevens S, De Pauw M, Reyntjens K, Geerts A, Verhelst X, Berrevoet F, et al. Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:495–502.
- [593] Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg* 1997;3:494–500.
- [594] Krowka MJ, Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2006;12:S114–S116.
- [595] DuBrock HM, Goldberg DS, Sussman NL, Bartolome SD, Kadry Z, Salgia RJ, et al. Predictors of waitlist mortality in portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2017;101:1609–1615.
- [596] Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:145–150.
- [597] Paulsen AW, Whitten CW, Ramsay MA, Klintmalm GB. Considerations for anesthetic management during veno-venous bypass in adult hepatic transplantation. *Anesth Analg* 1989;68:489–496.
- [598] Ramsay MA, Spikes C, East CA, Lynch K, Hein HA, Ramsay KJ, et al. The perioperative management of portopulmonary hypertension with nitric oxide and epoprostenol. *Anesthesiology* 1999;90:299–301.
- [599] Stratta C, Lavezzo B, Ballaris MA, Panio A, Crucitti M, Andruetto P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation rescue therapy in a case of portopulmonary hypertension during liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2013;45:2774–2775.
- [600] Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1258–1264.
- [601] Hollatz TJ, Musat A, Westphal S, Decker C, D’Alessandro AM, Keevil J, et al. Treatment with sildenafil and treprostinil allows successful liver transplantation of patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2012;18:686–695.
- [602] Khaderi S, Khan R, Safdar Z, Stribling R, Vierling JM, Goss JA, et al. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:724–727.
- [603] Goldberg DS, Batra S, Sahay S, Kawut SM, Fallon MB. MELD exceptions for portopulmonary hypertension: current policy and future implementation. *Am J Transplant* 2014;14:2081–2087.
- [604] Morando F, Maresio G, Piano S, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. How to improve care in outpatients with cirrhosis and ascites: a new model of care coordination by consultant hepatologists. *J Hepatol* 2013;59:257–264.

***EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy, 2022***

- [2] American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014 Sep;61(3):642–659. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>.
- [5] Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72(4 Pt 1):573–583.
- [8] Strauss E, da Costa MF. The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1998;45:900–904.
- [9] Riggio O, Efrati C, Catalano C, Pediconi F, Mecarelli O, Accornero N, et al. High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology* 2005;42:1158–1165. <https://doi.org/10.1002/hep.20905>.
- [10] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2(7872):81–84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0).



- [14] Weiss N, Saint Hilaire PB, Colsch B, Isnard F, Attala S, Schaefer A, et al. Cerebrospinal fluid metabolomics highlights dysregulation of energy metabolism in overt hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2016;65:1120–1130.
- [15] Montagnese S, Schiff S, Amodio P. Quick diagnosis of hepatic encephalopathy: fact or fiction? *Hepatology* 2015;61:405–406.
- [16] Weissenborn K. Minimal/covert hepatic encephalopathy - impact of comorbid conditions. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:109–111.
- [17] Amodio P, Montagnese S. Lights and shadows in hepatic encephalopathy diagnosis. *J Clin Med* 2021;10:341.
- [18] Balzano T, Forteza J, Borreda I, Molina P, Giner J, Leone P, et al. Histological features of cerebellar neuropathology in patients with alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2018;77:837–845.
- [19] Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001;358:38–39.
- [20] Mosher VAL, Swain MG, Pang JXQ, Kaplan GG, Sharkey KA, MacQueen GM, et al. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal structural changes in patients with primary biliary cholangitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018;9:169.
- [21] Weinstein G, Zelber-Sagi S, Preis SR, Beiser AS, DeCarli C, Speliotes EK, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with lower brain volume in healthy middle-aged adults in the Framingham study. *JAMA Neurol* 2018;75:97–104.
- [22] VanWagner LB, Terry JG, Chow LS, Alman AC, Kang H, Ingram KH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and measures of early brain health in middle-aged adults: the CARDIA study. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25:642–651.
- [23] De Chiara F, Heebøll S, Marrone G, Montoliu C, Hamilton-Dutoit S, Ferrandez A, et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018;69:905–915.
- [24] Seo SW, Gottesman RF, Clark JM, Hernaez R, Chang Y, Kim C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults. *Neurology* 2016;86:1136–1142.
- [25] Kjærgaard K, Mikkelsen ACD, Wernberg CW, Grønkjær LL, Eriksen PL, Damholdt MF, et al. Cognitive dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease-current knowledge, mechanisms and perspectives. *J Clin Med* 2021;10:673.
- [26] Grover VPB, Pavese N, Koh S-B, Wylezinska M, Saxby BK, Gerhard A, et al. Cerebral microglial activation in patients with hepatitis C: in vivo evidence of neuroinflammation. *J Viral Hepat* 2012;19:e89–e96.
- [27] Gil-Gómez A, Ampuero J, Rojas Á, Gallego-Durán R, Muñoz-Hernández R, Rico MC, et al. Development and validation of a clinical-genetic risk score to predict hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1238–1247. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001164>.
- [28] Akhtar AJ, Alamy ME, Yoshikawa TT. Extrahepatic conditions and hepatic encephalopathy in elderly patients. *Am J Med Sci* 2002;324:1–4.
- [29] Amodio P. Hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Liver Int* 2018;38:966–975.
- [30] Weissenborn K. Challenges in diagnosing hepatic encephalopathy. *Neurochem Res* 2015;40:265–273.
- [31] Díaz-Fontenla F, Castillo-Pradillo M, Díaz-Gómez A, Ibañez-Samaniego L, Gancedo P, Guzmán-de-Villoria JA, et al. Refractory hepatic encephalopathy in a patient with hypothyroidism: another element in ammonia metabolism. *World J Gastroenterol* 2017;23:5246–5252.]
- [32] Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford J, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN, et al. Risk profiles of subtypes of mild cognitive impairment: the sydney memory and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:24–33.
- [33] Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22:404–418.
- [35] Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768–773.

- [55] Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2029–2034.
- [56] Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001;16:37–41.
- [57] Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:170–178.
- [58] Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739–747.
- [59] Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, AguilarReina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718–2723. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04130.x>.
- [60] Patidar KR, Thacker LR, Wade JB, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui MS, et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1757–1763.
- [61] Flud CR, Duarte-Rojo A. Prognostic implications of minimal/covert hepatic encephalopathy: large-scale validation cohort studies. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:112–116.
- [62] Ampuero J, Montoliú C, Simón-Talero M, Aguilera V, Millán R, Márquez C, et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:718–725. <https://doi.org/10.1111/jgh.13917>.
- [63] Ampuero J, Simón M, Montoliú C, Jover R, Serra MÁ, Córdoba J, et al. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2015;149:1483–1489. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.067>.
- [64] Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:725–732.
- [65] Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, Jürgens P. Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. A double-blind placebo-controlled crossover study. *Gastroenterology* 1985;88:887–895.
- [66] Morgan MY, Alonso M, Stanger LC. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. A randomised, cross-over study. *J Hepatol* 1989;8:208–217.
- [67] Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, Vacante M, Risino C, Cammalleri L, et al. Acetyl-L-carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2008;53:3018–3025.
- [68] Malaguarnera M, Greco F, Barone G, Gargante MP, Malaguarnera M, Toscano MA. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2007;52:3259–3265.
- [69] Pratap Mouli V, Benjamin J, Bhushan Singh M, Mani K, Garg SK, Saraya A, et al. Effect of probiotic VSL#3 in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a non-inferiority randomized controlled trial. *Hepatol Res* 2015;45:880–889. <https://doi.org/10.1111/hepr.12429>.
- [70] Sidhu SS, Goyal O, Parker RA, Kishore H, Sood A. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2016;36:378–385.
- [71] Li X, Gan D, Li Y, Zhang P, Li Z, Du H, et al. JianPi HuaZhuo XingNao formula (Chinese herbal medicine) for the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a protocol for a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Medicine (United States)* 2018;97(17).

[77] Xia X, Chen J, Xia J, Wang B, Liu H, Yang L, et al. Role of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with HBV-induced liver cirrhosis. *J Int Med Res* 2018;46:3596–3604.

[78] Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Gluud LL, Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5(5):Cd012410.

[79] Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, Chopra M, Rathi S, Dutta U, et al. Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 Apr;18(4):800–812.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.047>.

[80] Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides vs. placebo/no intervention and lactulose vs. lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(5):Cd003044.

[81] Zacharias HD, Zacharias AP, Gluud LL, Morgan MY. Pharmacotherapies that specifically target ammonia for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in adults with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6(6):Cd012334.

[89] Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepato-gastroenterology* 1992;39:542–545.

[90] Tromm A, Griga T, Greving I, Hilden H, Huppe D, Schwegler U, et al. Orthograde whole gut irrigation with mannite vs. paromomycine + lactulose as pro-phylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Hepato-gastroenterology* 2000;47:473–477.

[91] Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DC. Lactulose vs. polyethylene glycol 3350-electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1727–1733.

[92] Naderian M, Akbari H, Saeedi M, Sohrabpour AA. Polyethylene glycol and lactulose vs. lactulose alone in the treatment of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a non-inferiority randomized controlled trial. *Middle East J Dig Dis* 2017;9:12–29.

[108] Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1043–1050. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.113>.

[109] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071–1081. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907893>.

[110] Ali B, Zaidi YA, Alam A, Anjum HS. Efficacy of Rifaximin in prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014;24:269–273. PMID: 24709242.

[111] Kimer N, Krag A, Møller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:123–132. <https://doi.org/10.1111/apt.12803>.

[112] Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD008716. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008716.pub3>.

[113] Gluud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD001939. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001939.pub4>.

[114] Les I, Doval E, García-Martínez R, Planas M, Cárdenas G, Gómez P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1081–1088. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.9>.

[115] Bessman AN, Hawkins R. The relative effects of enterically administered plasma and packed cells on circulating blood ammonia. *Gastroenterology* 1963;45:368–373.

[116] Jalan R, Olde Damink SW, Lui HF, Glabus M, Deutz NE, Hayes PC, et al. Oral amino acid load mimicking hemoglobin results in reduced regional cerebral perfusion and deterioration in memory tests in patients with cirrhosis of the liver. *Metab Brain Dis* 2003;18:37–49.

[117] Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:996–1003.

[118] Wen J, Liu Q, Song J, Tong M, Peng L, Liang H. Lactulose is highly potential in prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Digestion* 2013;87:132–138.

[119] Aires FT, Ramos PT, Bernardo WM. Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2016;62:243–247.

[120] Rolachon A, Zarski JP, Lutz JM, Fournet J, Hostein J. Is the intestinal lavage with a solution of mannitol effective in the prevention of posthemorrhagic hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis? Results of a randomized prospective study. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:1057–1062.

[121] Li M, Zhang Z, Chen Q, Zhou X, Shui D, Huang J. Comparative effectiveness and safety of polyethylene glycol electrolyte solution vs. lactulose for treatment of hepatic encephalopathy: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Gastroenterol* 2022;56:41–48. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001621>. [122] Riggio O, Merlli M, Pedretti G, Servi R, Meddi P, Lionetti R, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Incidence and risk factors. *Dig Dis Sci* 1996;41(3):578–584. <https://doi.org/10.1007/BF02282344>.

[123] Zuo L, Lv Y, Wang Q, Yin Z, Wang Z, He C, et al. Early-recurrent overt hepatic encephalopathy is associated with reduced survival in cirrhotic patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30:148–153 e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.08.023>.

[124] Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2704–2714. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2704>.

[125] Wang Q, Lv Y, Bai M, Wang Z, Liu H, He C, et al. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *J Hepatol* 2017;67:508–516. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.006>.

[126] Schepis F, Vizzutti F, Garcia-Tsao G, Marzocchi G, Rega L, De Maria N, et al. Under-dilated TIPS associate with efficacy and reduced encephalopathy in a prospective, non-randomized study of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1153–11562 e7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.029>.

[127] Riggio O, Ridola L, Angeloni S, Cerini F, Pasquale C, Attili AF, et al. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with different diameters: results of a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2010;53:267–272. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.033>.

[128] Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005;42:674–679. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.12.028>.

[129] Bureau C, Thabut D, Jezequel C, Archambeaud I, D'Alteroche L, Dharancy S, et al. The use of rifaximin in the prevention of overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2021;174:633–640. <https://doi.org/10.7326/M20-0202>.

[130] Riggio O, Nardelli S, Pasquale C, Pentassuglio I, Gioia S, Onori E, et al. No effect of albumin infusion on the prevention of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Metab Brain Dis* 2016;31(6):1275–1281. <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9713-x>.

[131] Montagnese S, De Rui M, Schiff S, Ceranto E, Valenti P, Angeli P, et al. Prognostic benefit of the addition of a quantitative index of hepatic encephalopathy to the MELD score: the MELD-EEG. *Liver Int* 2015 Jan;35(1):58–64. <https://doi.org/10.1111/liv.12490>. [132] Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, Srivastava S, Sharma P. Efficacy of nutritional therapy for patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy in a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:454–460.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.09.028>. quiz e33.

[133] Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann Hepatol* 2016;15:7–16. <https://doi.org/10.5604/16652681.1184191>.

[134] Miwa T, Hanai T, Maeda T, Ogiso Y, Imai K, Suetsugu A, et al. Zinc deficiency predicts overt hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatol Res* 2021;51:662–673. <https://doi.org/10.1111/hepr.13601>.

[135] Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1984;2(8401):493–495. [136] Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Balducci G, et al. Shortterm oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci* 1991;36:1204–1208.

[137] Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med* 1993;2(7):414–416.

[138] Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutiérrez T, VillegasLópez FA, Méndez-Sanchez N, Uribe M. A systematic review and metaanalysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutr J* 2013;12:74.

[139] Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, Endo R, Sawara K, Nishiguchi S, et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition* 2014;30(11-12):1409–1414.

[140] Mousa N, Abdel-Razik A, Zaher A, Hamed M, Shiha G, Effat N, et al. The role of antioxidants and zinc in minimal hepatic encephalopathy: a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:684–691.

[141] Kril JJ, Butterworth RF. Diencephalic and cerebellar pathology in alcoholic and nonalcoholic patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 1997;26:837–841.

[142] Bemeur C, Butterworth RF. Nutrition in the management of cirrhosis and its neurological complications. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:141–150.

[143] Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013 Jul;58:325–336. <https://doi.org/10.1002/hep.26370>.

[144] Simón-Talero M, Roccarina D, Martínez J, Lampichler K, Baiges A, Low G, et al. Association between portosystemic shunts and increased complications and mortality in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2018;154:1694–1705 e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.028>.

[145] Praktijnjo M, Simón-Talero M, Römer J, Roccarina D, Martínez J, Lampichler K, et al. Total area of spontaneous portosystemic shunts independently predicts hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2020;72:1140–1150. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.12.021>.

[146] Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013;57:2448–2457. <https://doi.org/10.1002/hep.26314>.

- [147] Philips CA, Kumar L, Augustine P. Shunt occlusion for portosystemic shunt syndrome related refractory hepatic encephalopathy-A singlecenter experience in 21 patients from Kerala. *Indian J Gastroenterol* 2017;36:411–419. <https://doi.org/10.1007/s12664-017-0787-8>.
- [148] Lee EW, Saab S, Kaldas F, Fletcher S, Busuttil RW, Durazo F, et al. Coilassisted retrograde transvenous obliteration (CARTO): an alternative treatment option for refractory hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1187–1196. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0109-5>.
- [149] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172–193.
- [150] Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, Rondelli A, Bugianesi E, Zoli M, et al. Vegetable vs. animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993;233:385–392. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1993.tb00689.x>.
- [151] Keshavarzian A, Meek J, Sutton C, Emery VM, Hughes EA, Hodgson HJ. Dietary protein supplementation from vegetable sources in the management of chronic portal systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1984;79:945–949.
- [152] Shaw S, Worner TM, Lieber CS. Comparison of animal and vegetable protein sources in the dietary management of hepatic encephalopathy. *Am J Clin Nutr* 1983;38:59–63. <https://doi.org/10.1093/ajcn/38.1.59>.
- [153] Counsell C, Warlow C. Failure of presumed hepatic myelopathy to improve after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996;60:590. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.5.590>.
- [154] Acharya C, Bajaj JS. Hepatic encephalopathy and liver transplantation: the past, present, and future toward equitable access. *Liver Transpl* 2021;27:1830–1843. <https://doi.org/10.1002/lt.26099>.
- [155] Hopp AE, Dirks M, Petrusch C, Goldbecker A, Tryc AB, Barg-Hock H, et al. Hepatic encephalopathy is reversible in the long term after liver transplantation. *Liver Transpl* 2019 Nov;25(11):1661–1672.
- [156] Albhaisi SAM, Bajaj JS. Cognitive function in liver transplantation. *Curr Transpl Rep* 2020;7(2):31–37.
- [157] Nardone R, Buratti T, Oliviero A, Lochmann A, Tezzon F. Corticospinal involvement in patients with a portosystemic shunt due to liver cirrhosis: a MEP study. *J Neurol* 2006;253:81–85.
- [158] Koo JE, Lim YS, Myung SJ, Suh KS, Kim KM, Lee HC, et al. Hepatic myelopathy as a presenting neurological complication in patients with cirrhosis and spontaneous splenorenal shunt. *Korean J Hepatol* 2008;14:89–96.
- [159] Campellone JV, Lacomis D, Giuliani MJ, Kroboth FJ. Hepatic myelopathy. Case report with review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1996;98:242–246.
- [160] Troisi R, Debruyne J, de Hemptinne B. Improvement of hepatic myelopathy after liver transplantation. *N Engl J Med* 1999;340:151. <https://doi.org/10.1056/nejm199901143400216>.
- [161] Weissenborn K, Tietge UJ, Bokemeyer M, Mohammadi B, Bode U, Manns MP, et al. Liver transplantation improves hepatic myelopathy: evidence by three cases. *Gastroenterology* 2003;124:346–351.
- [162] Baccarani U, Zola E, Adani GL, Cavalletti M, Schiff S, Cagnin A, et al. Reversal of hepatic myelopathy after liver transplantation: fifteen plus one. *Liver Transpl* 2010;16:1336–1337. <https://doi.org/10.1002/lt.22149>.
- [163] Caldwell C, Werdiger N, Jakab S, Schilsky M, Arvelakis A, Kulkarni S, et al. Use of model for end-stage liver disease exception points for early liver transplantation and successful reversal of hepatic myelopathy with a review of the literature. *Liver Transpl* 2010;16:818–826. <https://doi.org/10.1002/lt.22077>.
- [164] Qu B, Liu C, Guo L, Yang Y, Li JH, Yu L, et al. The role of liver transplantation of hepatic myelopathy: case report with review of the literature. *Transpl Proc* 2009;41. 1987-1909.
- [165] Morgan MY, Jakobovits AW, James IM, Sherlock S. Successful use of bromocriptine in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1980;78:663–670.

- [166] Sahney A, Sharma BC, Jindal A, Anand L, Arora V, Vijayaraghavan R, et al. A double-blind randomized controlled trial to assess efficacy of bromocriptine in cirrhotic patients with hepatic parkinsonism. *Liver Int* 2019;39:684–693. <https://doi.org/10.1111/liv.14024>.
- [167] Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014;60(5):940–947. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.019>.
- [168] Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect* 2016;92:117–127. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.10.024>.
- [169] Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014;513(7516):59–64. <https://doi.org/10.1038/nature13568>.
- [170] Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox JJ, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Hepatology* 2017;66:1727–1738. <https://doi.org/10.1002/hep.29306>.
- [171] Bajaj JS, Kakiyama G, Savidge T, Takei H, Kassam ZA, Fagan A, et al. Antibiotic-associated disruption of microbiota composition and function in cirrhosis is restored by fecal transplant. *Hepatology* 2018;68(4):1549–1558. <https://doi.org/10.1002/hep.30037> [published Online First: 2018/04/18].
- [172] Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, Kassam Z, Sikaroodi M, Gillevet PM. Longterm outcomes of fecal microbiota transplantation in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;156:1921–1923.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.033>.
- [173] Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, Sterling RK, White MB, Gavis EA, et al. Fecal microbial transplant capsules are safe in hepatic encephalopathy: a phase 1, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2019;70:1690–1703. <https://doi.org/10.1002/hep.30690>.
- [174] Dhiman RK, Thumuru KK, Chopra M, Dutta U, Duseja A, Chawla YK. Comparative effectiveness of different pharmacological interventions for the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a systematic review with network meta-analysis. *Hepatology* 2016;64:711A.
- [175] Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004;39:739–745. <https://doi.org/10.1002/hep.20095>.
- [176] Kircheis G, Knoche A, Hilger N, Manhart F, Schnitzler A, Schulze H, et al. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology* 2009;137:1706–17015 e1-9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.003>.
- [177] Lauridsen MM, Bajaj JS. Hepatic encephalopathy treatment and its effect on driving abilities: a continental divide. *J Hepatol* 2015;63:287–288. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.017>.
- [178] Felipo V, Urios A, Valero P, Sánchez M, Serra MA, Pareja I, et al. Serum nitrotyrosine and psychometric tests as indicators of impaired fitness to drive in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2013;33:1478–1489. <https://doi.org/10.1111/liv.12206> [published Online First: 2013/05/30].
- [179] Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Saeian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):1903–1909. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01424.x>. [180] Bajaj JS, Saeian K, Hafeezullah M, Franco J, Thompson A, Anderson R. Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1135–1139. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.05.025>. quiz 065.
- [181] Subasinghe SK, Nandamuni Y, Ranasinghe S, Niriella MA, Miththinda JK, Dassanayake A, et al. Association between road accidents and low-grade hepatic encephalopathy among Sri Lankan drivers with cirrhosis: a prospective case control study. *BMC Res Notes* 2016;9:303. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2106-3>. [182] Srivastava A, Mehta R, Rothke SP, Rademaker AW, Blei AT. Fitness to drive in patients with cirrhosis and portal-systemic shunting: a pilot study evaluating driving performance. *J Hepatol* 1994;21:1023–1028. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80612-9](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80612-9).

- [183] Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009;50:1175–1183. <https://doi.org/10.1002/hep.23128>.
- [184] Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011;140:478–487 e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.08.061> [published Online First: 2010/09/21].
- [185] Lauridsen MM, Thacker LR, White MB, Unser A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. In patients with cirrhosis, driving simulator performance is associated with real-life driving. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:747–752. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.11.007>.
- [186] Cohen SM, Kim A, Metropulos M, Ahn J. Legal ramifications for physicians of patients who drive with hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:156–160. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.08.002>. quiz e17.
- [187] Tapper EB, Romero-Gómez M, Bajaj JS. Hepatic encephalopathy and traffic accidents: vigilance is needed! *J Hepatol* 2019;70:590–592. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.017>.
- [188] Nardelli S, Gioia S, Pasquale C, Pentassuglio I, Farcomeni A, Merli M, et al. Cognitive impairment predicts the occurrence of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 2016;111:523–528.
- [189] Senzolo M, Zarantonello L, Formentin C, Orlando C, Beltrame R, Vuerich A, et al. Predictive value of induced hyperammonaemia and neuropsychiatric profiling in relation to the occurrence of post-TIPS hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2019;34:1803–1812.
- [190] Berlioux P, Robic MA, Poirson H, Métivier S, Otal P, Barret C, et al. Pretransjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) prediction of postTIPS overt hepatic encephalopathy: the critical flicker frequency is more accurate than psychometric tests. *Hepatology* 2014;59:622–629.
- [191] Rudler M, Weiss N, Perlberg V, Mallet M, Tripon S, Valabregue R, et al. Combined diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy to predict neurological outcome before transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:863–874.
- [192] Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:943–951.
- [193] Fürschuß L, Rainer F, Effenberger M, Niederreiter M, Portugaller RH, Horvath A, et al. A novel score predicts mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: MOTS - modified TIPS Score. *Liver Int* 2022. <https://doi.org/10.1111/liv.15236> (In Press).
- [194] Lv Y, Chen H, Luo B, Bai W, Li K, Wang Z, et al. Concurrent large spontaneous portosystemic shunt embolization for the prevention of overt hepatic encephalopathy after TIPS: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2022. <https://doi.org/10.1002/hep.32453> (In Press).
- [195] Li M, Li K, Tang S, Lv Y, Wang Q, Wang Z, et al. Restoration of the gut microbiota is associated with a decreased risk of hepatic encephalopathy after TIPS. *JHEP Rep* 2022;4:100448. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100448>.
- [196] Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology* 2017;152:157–163.
- [197] Nicoara-Farc au O, Han G, Rudler M, Angrisani D, Monescillo A, Torres F, et al. Effects of early placement of transjugular portosystemic shunts in patients with high-risk acute variceal bleeding: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2021;160:193–205.
- [198] Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, Remy AJ, Nahon P, Causse X, et al. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: a large multicentre audit with real-life results. *J Hepatol* 2017;68:73–81.

***Plauth M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease, 2019***

10. Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in



malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease--a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2008;27:48-56.

12. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou LQ, Yeh BM, et al. A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates: Results From the Functional Assessment in Liver Transplantation Study. *Transplantation.* 2016;100:1692-8.

23. DiMartini A, Cruz RJ, Jr., Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:1172-80.

24. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg.* 2010;211:271-8.

29. Mathur S, Peng S, Gane EJ, McCall JL, Plank LD. Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis. *Nutrition.* 2007;23:398-403.

30. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis-. *The American journal of clinical nutrition.* 1999;69:1194-201.

31. Selberg O, Bottcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Muller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology.* 1997;25:652-7.

32. Plauth M, Schütz T, Buckendahl DP, Kreymann G, Pirlich M, Grüngreiff S, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol.* 2004;40:228-33.

33. Hipskind P, Glass C, Charlton D, Nowak D, Dasarathy S. Do handheld calorimeters have a role in assessment of nutrition needs in hospitalized patients? A systematic review of literature. *Nutr Clin Pract.* 2011;26:426-33.

34. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Døssing H, Larsson B, Stilling B, et al. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr.* 1995;74:557-67.

66. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology.* 1993;17:564-76.

67. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1995;19:258-65.

79. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;Cd008344.

80. Antar R, Wong P, Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis. *Can J Gastroenterol.* 2012;26:463-7.

81. Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2015;35:2072-8.

82. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:430-41.

83. Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology.* 1992;102:200-5.

84. Keohane PP, Attrill H, Grimble G, Spiller R, Frost P, Silk DB. Enteral nutrition in malnourished patients with hepatic cirrhosis and acute encephalopathy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1983;7:346-50.

85. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275. *J Am Coll Nutr.* 1995;14:152-8.

88. Plank LD, Mathur S, Gane EJ, Peng SL, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a randomized double-blind trial. *Hepatology*. 2015;61:639-47.
89. Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology*. 2008;48:557-66.
90. Verboeket-van de Venne WP, Westerterp KR, van Hoek B, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut*. 1995;36:110-6.
94. Schafer S, Kantartzis K, Machann J, Venter C, Niess A, Schick F, et al. Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:535-43.
190. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1257-66.
191. Prijatmoko D, Strauss BJ, Lambert JR, Sievert W, Stroud DB, Wahlqvist ML, et al. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis. *Gastroenterology*. 1993;105:1839-45.
192. Selberg O, Böttcher J, Pirlich M, Henkel E, Manns MP, Müller MJ. Clinical significance and correlates of whole body potassium status in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 1999;16:36-48.
193. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver International*. 2009;29:1396-402.
194. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, Kasparova P, Therneau T, Malinchoc M, et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation*. 2000;70:1347-52.
195. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8:113-21.
196. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Neviere R, Declerck N, Canva V, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation*. 2008;86:1077-83.
197. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1994;57:469-72.
198. Owen OE, Reichle FA, Mozzoli MA, Kreulen T, Patel MS, Effenbein IB, et al. Hepatic, gut, and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest*. 1981;68:240-52.
199. Owen O, Trapp V, Reichard G, Mozzoli M, Moctezuma J, Paul P, et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *The Journal of clinical investigation*. 1983;72:1821-32.
200. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994;20:119-25.
201. Müller M, Pirlich M, Balks H, Selberg O. Glucose intolerance in liver cirrhosis: role of hepatic and non-hepatic influences. *Clin Chem Lab Med*. 1994;32:749-58.
202. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver International*. 2007;27:1194-201.
203. Cabre E, Abad-Lacruz A, Nunez M, González-Huix F, Fernandez-Banares F, Gil A, et al. The relationship of plasma polyunsaturated fatty acid deficiency with survival in advanced liver cirrhosis: multivariate analysis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88.
204. Cabre E, Nunez M, Gonzalez-Huin F, Fernandez-Banares F, Abad A, Gil A, et al. Clinical and nutritional factors predictive of plasma lipid unsaturation deficiency in advanced liver cirrhosis: a logistic regression analysis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88.

205. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17:445-50.
206. Harrison J, McKiernan J, Neuberger JM. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. *Transpl Int*. 1997;10:369-74.
207. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int*. 2010;30:208-14.
208. Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busuttill RW, Ament ME. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc*. 1990;22:1560-3.
209. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis*. 2013;28:281-4.
210. Iwasa M, Iwata K, Hara N, Hattori A, Ishidome M, Sekoguchi-Fujikawa N, et al. Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2013;29:1418-21.
211. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol*. 1993;17:377-83.
212. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 1997;27:239-47.
213. Dunn MA, Josbeno DA, Schmotzer AR, Tevar AD, DiMartini AF, Landsittel DP, et al. The gap between clinically assessed physical performance and objective physical activity in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2016;22:1324-32.
214. Lai JC, Dodge JL, Sen S, Covinsky K, Feng S. Functional decline in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation: Results from the functional assessment in liver transplantation (FrAILT) study. *Hepatology*. 2016;63:574-80.
215. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54:555-61.
216. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology*. 2009;137:549-57.
217. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genesca J, Ardevol A, Augustin S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology*. 2017;65:1293-305.
218. Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allaway A, Ten Have GA, Thapaliya S, et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61:2018-29.
219. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ*. 1989;299:1202-3.
220. Kondrup J, Nielsen K, Juul A. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr*. 1997;77:197-212.
221. Bories PN, Campillo B. One-month regular oral nutrition in alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern. *Br J Nutr*. 1994;72:937-46.
222. Campillo B, Bories PN, Pornin B, Devanlay M. Influence of liver failure, ascites, and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. *Nutrition*. 1997;13:613-21.
223. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2000;69:1364-9.

224. Manguso F, D'Ambra G, Menchise A, Sollazzo R, D'Agostino L. Effects of an appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis: a prospective study. *Clin Nutr*. 2005;24:751-9.
225. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004;41:38-43.
226. Ney M, Vandermeer B, van Zanten SJ, Ma MM, Gramlich L, Tandon P. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:672-9.
227. Allard JP, Chau J, Sandokji K, Blendis LM, Wong F. Effects of ascites resolution after successful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2442-7.
228. Merli M, Iebba V, Giusto M. What is new about diet in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2016;31:1289-94.
229. Gheorghe L, Iacob R, Vadan R, Iacob S, Gheorghe C. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14:231-8.
230. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, Srivastava S, Sharma P. Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:454-60.e3; quiz e33.
231. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Banares F, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 1990;98:715-20.
232. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2015;31:193-9.
233. Horst D, Grace ND, Conn HO, Schiff E, Schenker S, Viteri A, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 1984;4:279-87.
234. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2003;124:1792-801.
235. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:705-13.
236. Les I, Doval E, Garcia-Martinez R, Planas M, Cardenas G, Gomez P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1081-8.
237. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol*. 1990;11:92-101.
238. Plauth M, Egberts EH, Hamster W, Torok M, Muller PH, Brand O, et al. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover study. *J Hepatol*. 1993;17:308-14.
239. Glud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:Cd001939.
240. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Glud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:Cd001939.
241. Plauth M, Schutz T. Branched-chain amino acids in liver disease: new aspects of long known phenomena. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:61-6.
242. Rossi RE, Conte D, Massironi S. Diagnosis and treatment of nutritional deficiencies in alcoholic liver disease: Overview of available evidence and open issues. *Dig Liver Dis*. 2015;47:819-25.

243. Paternostro R, Wagner D, Reiberger T, Mandorfer M, Schwarzer R, Ferlitsch M, et al. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129:8-15.
244. Garrett-Laster M, Russell RM, Jacques PF. Impairment of taste and olfaction in patients with cirrhosis: the role of vitamin A. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1984;38:203-14.
245. Weismann K, Christensen E, Dreyer V. Zinc supplementation in alcoholic cirrhosis. A double-blind clinical trial. *Acta Med Scand.* 1979;205:361-6.
246. Grungreiff K, Abicht K, Kluge M, Presser HJ, Franke D, Kleine FD, et al. Clinical studies on zinc in chronic liver diseases. *Z Gastroenterol.* 1988;26:409-15.
247. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, Foeken K, De Jong G. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology.* 1991;100:1114-8.
248. Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med.* 1993;2:414-6.
249. Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 1984;2:493-5.
250. Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Balducci G, et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci.* 1991;36:1204-8.
251. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology.* 1996;23:1084-92.
252. Gu XB, Yang XJ, Zhu HY, Xu BY. Effect of a diet with unrestricted sodium on ascites in patients with hepatic cirrhosis. *Gut Liver.* 2012;6:355-61.
253. Morando F, Rosi S, Gola E, Nardi M, Piano S, Fasolato S, et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. *Liver Int.* 2015;35:1508-15.
254. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O, et al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:813-22.
255. Dupont B, Dao T, Joubert C, Dupont-Lucas C, Gloro R, Nguyen-Khac E, et al. Randomised clinical trial: enteral nutrition does not improve the long-term outcome of alcoholic cirrhotic patients with jaundice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1166-74.
256. de Ledinghen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, Silvain C, et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci.* 1997;42:536-41.
257. Vilstrup H, Gluud C, Hardt F, Kristensen M, Kohler O, Melgaard B, et al. Branched chain enriched amino acid versus glucose treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind study of 65 patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1990;10:291-6.
258. Wahren J, Denis J, Desurmont P, Eriksson LS, Escoffier JM, Gauthier AP, et al. Is intravenous administration of branched chain amino acids effective in the treatment of hepatic encephalopathy? A multicenter study. *Hepatology.* 1983;3:475-80.
259. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology.* 1989;97:1033-42.
260. Calvey H, Davis M, Williams R. Prospective study of nasogastric feeding via East Grinstead or Viomedex tubes compared with oral dietary supplementation in patients with cirrhosis. *Clin Nutr.* 1984;3:63-6.
261. Loser C, Aschl G, Hebuterne X, Mathus-Vliegen EM, Muscaritoli M, Niv Y, et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition--percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr.* 2005;24:848-61.