

Одобрен
Объединенной комиссией по
качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «29» апреля 2021 года
Протокол №135

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ У ВЗРОСЛЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

K70	Алкогольная болезнь печени
K70.0	Алкогольная жировая дистрофия печени
K70.1	Алкогольный гепатит
K70.2	Алкогольный фиброз и склероз печени
K70.3	Алкогольный цирроз печени
K70.4	Алкогольная печеночная недостаточность
K71	Токсическое поражение печени
K71.0	Токсическое поражение печени с холестаазом
K71.1	Токсическое поражение печени с печеночным некрозом
K71.2	Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита
K71.3	Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита
K71.4	Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического лобулярного гепатита
K71.5	Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического активного гепатита
K71.6	Токсическое поражение печени с картиной гепатита, не классифицированное в других рубриках
K71.7	Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени
K71.8	Токсическое поражение печени с картиной других нарушений печени
K71.9	Токсическое поражение печени неуточненное
K72	Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках
K72.0	Острая и подострая печеночная недостаточность
K72.1	Хроническая печеночная недостаточность
K73	Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках
K73.1	Хронический лобулярный гепатит, не классифицированный в других рубриках
K73.2	Хронический активный гепатит, не классифицированный в других рубриках
K74	Фиброз и цирроз печени
K 74.0	Фиброз печени
K 74.1	Склероз печени
K 74.2	Фиброз печени со склерозом
K 74.3	Первичный билиарный цирроз печени Хронический негнойный деструктивный холангит
K 74.4	Вторичный билиарный цирроз
K 74.5	Билиарный цирроз, неуточненный

К 74.6		Другой и неуточненный цирроз печени
К75		Другие воспалительные болезни печени
К75.1		Флебит воротной вены
К75.2		Неспецифический реактивный гепатит
К75.3		Гранулематозный гепатит, не классифицированный в других рубриках
К75.4		Аутоиммунный гепатит Люпоидный гепатит НКДР
К76		Другие болезни печени
К76.0		Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках
К76.1		Хроническое пассивное полнокровие печени
К76.2		Центрилобулярный геморрагический некроз печени
К76.3		Инфаркт печени
К76.5		Веноокклюзионная болезнь печени
К76.6		Портальная гипертензия
К76.7		Гепаторенальный синдром
К76.8		Другие уточненные болезни печени
К76.9		Болезнь печени неуточненная

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотр 2020 г).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	–	Аланинаминотрасфераза
АСТ –	–	Аспаратаминотрасфераза
АФП	–	альфа-фетопротеин сыворотки
АК	–	антикоагулянтная терапия
АЖ	–	асцитическая жидкость
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
ВРВП	–	варикозно расширенные вены пищевода
ВСАА	–	смесь аминокислот с разветвленной цепью
ГГТП	–	гаммаглутамилтранспептидаза
ГПС	–	гепатопульмональный синдром
ГРС	–	гепаторенальный синдром
ГЦК	–	гепатоцеллюлярная карцинома
ДВС	–	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИМТ	–	индекс массы тела
КНФ	–	Казахстанский национальный формуляр
КТ	–	компьютерная томография
КЦП	–	компенсированный цирроз печени
ЛС	–	лекарственные средства
МВА	–	микроволновая абляция
МНО	–	международное нормализованное отношение
МРС	–	магнитно резонансная спектроскопия
МРТ	–	магнитно резонансная томография
МРХПГ	–	магнитно резонансная холангиопанкреатография
МСКТ	–	мультиспиральная компьютерная томография
НАЖБП	–	неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	–	неалкогольный стеатогепатит
НПВС	–	нестероидные противовоспалительные средства
НЭ	–	непрямая эластометрия
ОЖСС	–	общая железосвязывающая способность сыворотки
ОПН	–	острая почечная недостаточность
ПМЯЛ	–	полиморфноядерные лейкоциты
ПТИ	–	протромбиновый индекс

ПЭ	–	печеночная энцефалопатия
ПСХ	–	первичный склерозирующий холангит
ПБХ	–	первичный билиарный холангит
ПВ	–	протромбиновое время
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
ПЭТ	–	позитронная эмиссионная томография
РЧА	–	радиочастотная абляция
СЗП	–	свежезамороженная плазма
СБП		спонтанный бактериальный перитонит
СРМС	–	самораскрывающиеся металлические стенты
ТВПШ (TIPS)	–	трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт
ТПВ	–	тромбоз печеночных вен
ТЮБП	–	трансъюгулярная биопсия печени
ТП	–	трансплантация печени;
УДХК	–	урсодезоксихолевая кислота
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФПН	–	фульминантная печеночная недостаточность
ФПП		функциональные пробы печени
ХГС	–	хронический гепатит С
ХГВ		хронический гепатит В
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ХЭПА	–	химиоэмболизация печеночной артерии
ЦП	–	цирроз печени
ЧТВ	–	частичное тромбопластиновое время
ЩФ	–	щелочная фосфатаза
ЭКГ	–	Электрокардиограмма
ЭГДС	–	Эзофагогастродуоденоскопия
ЭхоКГ	–	Эхокардиография
ЭДТА	–	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭРХПГ	–	эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
AASLD	–	Американская ассоциация по изучению болезней печени
EASL	–	Европейская ассоциация по изучению печени
IAC	–	международное общество по изучению асцита
SAAG	–	serum albumin ascites gradient (альбуминовый градиент)
ASGE	–	Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии (<i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</i>)
FDA	–	(<i>Food and Drug Administration</i>) – Управление по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами
HbsAg	–	поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV	–	вирус гепатита В
HCV	–	вирус гепатита С
LKM	–	антитела к печеночно-почечным микросомам
MELD	–	прогностическая модель терминальной стадии болезни печени

1.4 Пользователи протокола: гастроэнтерологи, гепатологи, инфекционисты, хирурги, трансплантологи, онкологи, терапевты, врачи общей практики.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

Уровень доказательности	Доказательная база
I	Рандомизированные контролируемые испытания
II-1	Контролируемые испытания без рандомизации
II-2	Когортные исследования или исследования «случай-контроль»
II-3	Эксперименты на основе множественных временных рядов, исследования без контроля
III	Мнения авторитетных специалистов, описательная эпидемиология
Качество доказательной базы	Описание
Высокое	Последующие исследования, скорее всего, не изменят доверия к имеющимся результатам оценки эффективности
Среднее	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к имеющимся результатам и, возможно, приведут к переоценке эффективности
Низкое	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к имеющимся результатам и, скорее всего, приведут к переоценке эффективности. Любая оценка эффективности неоднозначна
Сила рекомендаций	
Сильные	Среди факторов, влияющих на силу рекомендации, рассматриваются качество доказательной базы, предполагаемое значение для исхода заболевания и издержки
Слабые	Разнообразие в оценках и предпочитаемых методах лечения приводит к неоднозначности рекомендаций. Меньшая степень уверенности, требуются большие материальные и финансовые затраты

1.7 Определение:

Цирроз печени - поздняя стадия прогрессирующего фиброза печени, характеризующаяся нарушением структуры печени и образованием узлов регенерации[1];

1.8 Классификация

Клиническая классификация цирроза печени основана на указании:

- этиологического фактора;
- класса тяжести – Child- Turcotte-Pugh;
- индекса прогноза смертности пациента –MELD;
- осложнений.

Клиническая классификация причин развития фиброза и цирроза печени указана в таблице 1 [2];

Таблица 1. **Причины развития фиброза и цирроза печени**

Пресинусоидальный фиброз	Шистосомоз Идиопатический портальный фиброз
--------------------------	--

Паренхиматозный фиброз	Лекарственные препараты и токсины:	Алкоголь Метотрексат Изониазид Витамин А Амиодарон Пергексиллин α -Метилдопа Оксифенисатин
	Инфекционный заболевания:	Хронический гепатит В, С, Д Бруцеллез Эхинококкоз Врожденный или третичный сифилис
	Аутоиммунные заболевания:	Аутоиммунный гепатит (тип 1, тип 2)
	Сосудистые заболевания	Хронический венозный застой Наследственная геморрагическая телеангиэктазия
	Метаболические / генетические нарушения:	Болезнь Вильсона-Коновалова Наследственный гемохроматоз Недостаточность α 1-антитрипсин Нарушение углеводного обмена Нарушение липидного обмена Нарушение обмена мочевины Порфирия Нарушение аминокислотного обмена Нарушение метаболизма желчных кислот
	Билиарная обструкция:	Первичный билиарный цирроз Вторичный билиарный цирроз (в исходе ПСХ) Муковисцидоз Билиарная атрезия / неонатальный гепатит Врожденные билиарные кисты
	Идиопатические / смешанные:	Неалкогольный стеатогепатит Индийский детский цирроз Гранулематозное поражение Поликистоз печени
Постсинусоидальный фиброз	Синдром синусоидальной обструкции (Веноокклюзионные заболевания)	

Оценка состояния компенсации больных циррозом печени по Child-Turcotte-Pugh (СТР) 1973 г (таблицы 2, 3)

Таблица 2. Классификация тяжести цирроза печени по СТР

Показатель	Баллы		
	1	2	3
асцит	нет	Небольшой	умеренный/большой
энцефалопатия	нет	небольшая/ умеренная	умеренная/выраженна я
уровень билирубина, мкмоль/л	<34,2	34.2 – 51.3	>51,3

уровень альбумина, г/л	>35	28 – 35	<28
удлинение протромбинового времени, сек	1 -3	4-6	>6

Примечание: при сумме баллов менее 5, средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме баллов 12 и более – 2 месяца.

Таблица 3. Балльная оценка класса тяжести по СТР

Общее количество баллов	Класс
5-6	А
7-9	В
10 -15	С

MELDModel:

- MELD – Model for End-Stage Liver Disease;
- MELD– числовая шкала от 6 до 40.

Принята в США с 2002 года для определения очередности трансплантации печени. С 2016 года используется MELD-Na. Онлайн калькуляторы могут автоматически вычислить данный показатель.

Таблица 4. MELD и выживаемость больных:

Индекс MELD	продолжительность, месяцы	Выживаемость, %
10 баллов	3	74
	6	66
	12	59
20 баллов	3	52
	6	40
	12	30
30 баллов	3	11
	6	5
	12	2

1.9 Классификация осложнений ЦП:

Печеночная энцефалопатия

Таблица 5. Классификация ПЭ по West-Haven[12];

Критерии West-Haven	ISHEN	Описание	Критерии	Комментарии
Без нарушений		Без каких-либо признаков энцефалопатии, без ПЭ в анамнезе	На исследованиях норма	
С минимальными нарушениями (минимальная)	Латентная	Психометрические или нейропсихологические изменения, выявленные при тестировании скорости психомоторной реакции/исполнитель	Отклонения, полученные в результате проведения стандартных психометрических или нейропсихологических тестов среди пациентов, не имеющих клинических проявлений ПЭ	Нет универсальных критериев для диагностики. Используются местные стандарты медицинской помощи и опыт

		ных функций, или нейрофизиологические изменения без клинических признаков изменений психики		лечащего врача
Стадия I		<ul style="list-style-type: none"> • Небольшие нарушения ориентирования. • Эйфория или тревога. • Снижение концентрации внимания. • Сложность выполнения операций по арифметическому сложению или вычитанию. • Изменения ритма сна. 	Несмотря на удовлетворительную ориентированность во времени и пространстве (см. ниже), при клиническом осмотре пациентов или при их осмотре опекунами выявляются некоторые нарушения когнитивных/поведенческих функций.	Клиническая картина различается от случая к случаю.
Стадия II	Явная	<ul style="list-style-type: none"> • Летаргия или апатия. • Дезориентация во времени. • Очевидные изменения личности. • Неадекватное поведение. • Диспраксия. • Астериксис. 	Дезориентация во времени (по крайней мере три из нижеперечисленных временных параметров пациенты указывают неправильно: дата, день недели, месяц, время года или год) ± другие упомянутые симптомы.	Клиническая картина различна, но в определенной степени воспроизводима.
Стадия III		<ul style="list-style-type: none"> • Сонливость, вплоть до ступора. • Реакция на раздражители. • Спутанность сознания. • Выраженная дезориентация. • Неадекватность поведения. 	Дезориентация также в пространстве (по крайней мере три из нижеперечисленных места пациенты указывают неправильно: страна, регион, город или место пребывания) ± другие упомянутые симптомы.	Клиническая картина в определенной степени воспроизводима
Стадия IV		Кома	Пациент не реагирует даже на болевые раздражители.	Коматозное состояние, как правило, воспроизводимо.

Гепаторенальный синдром, острая почечная недостаточность

Таблица 6. Классификация ГРС

Тип	Клинико-диагностические критерии
I	• тяжелое течение

	<ul style="list-style-type: none"> • снижение клиренса на 50% (<20 мл/мин) в течение 2 недель или 2-кратное повышение креатинина плазмы >220 мкмоль/л
II	<ul style="list-style-type: none"> • менее тяжелое течение • характерно наличие асцита, резистентного к диуретикам

ОПН – абсолютное увеличение уровня креатинина. Все виды ОПН могут возникать у пациентов с ЦП, самая частая преренальная в 68% случаев.

Таблица 7. Классификация ОПН

Значения	Функциональные критерии	Структурные критерии
Острая почечная недостаточность	Повышение уровня креатинина в течение 7 дней более чем на $\geq 50\%$ Либо Повышение уровня креатинина в крови более $\geq 26,52$ мкмоль/л от исходного в течение 2-х дней	Нет критериев
Острое повреждение почек	Снижение СКФ <60мл/мин на $1,73\text{м}^2$ в течение 3-х месяцев Либо Повышение креатинина крови $\geq 50\%$ в течение 3-х месяцев	Повреждение почек менее чем 3 месяца
Хроническое повреждение почек	СКФ <60мл/мин на $1,73\text{м}^2$ более/ровно ≥ 3 -х месяцев	Повреждение почек ≥ 3 -х месяцев

Таблица 8. Классификация ВРВ (JSPH, 1991) [25];

Категории		Интерпретация
Форма (F)	F0	ВРВ отсутствуют
	F1	Прямые ВРВ малого калибра, расправляющиеся при инсуффляции
	F2	Извитые / в виде бусин ВРВ среднего калибра, занимающие менее трети просвета, не расправляющиеся при инсуффляции
	F3	Извитые ВРВ и опухолевидные варикозные узлы, занимающие более 1/3 просвета пищевода
Локализация (L)	Ls	ВРВ, достигающие верхней трети пищевода
	Lm	ВРВ, достигающие средней трети пищевода
	Li	ВРВ, достигающие нижней трети пищевода
	Lg-c	ВРВ, локализованные в области кардиального жома
	Lg-cf	ВРВ, распространяющиеся на кардию и дно желудка
	Lg-f	Изолированные ВРВ, локализованные в области дна желудка
	Lg-b	Изолированные ВРВ, локализованные в теле желудка
Lg-a	Изолированные ВРВ, локализованные в антральном отделе желудка	

Цвет (C)	Cw	BPB белого цвета
	Cb	BPB синего цвета
Красные знаки (RCS)	RCS (-)	Нет красных знаков
	RCS (+)	Красные знаки определяются на 1-2 венозных стволах
	RCS (++)	Более двух знаков, определяемых в нижнем сегменте пищевода
	RCS (+++)	Множество красных знаков

Таблица 9. Классификация тромбоза воротной вены* по Baveno VI [13];

Участок ТВВ*	Тип 1: только ствол. Тип 2: только ветви 2a-1 ветвь, 2b-обе ветви Тип 3: ствол и ветви
Продолжительность возникновения	Недавний тромбоз Хронический
Тип основного заболевания печени	Нецирротическое заболевание печени ГЦК* или другие виды местных злокачественных образований Состояние после трансплантации печени Основное заболевание печени отсутствует
Степень окклюзии ВВ	Неполная: кровоток в просвете ПВ визуализируется при люминисценции Полная: кровоток в просвете ПВ не визуализируется при люминисценции
Протяженность (распространенность) окклюзии в системе ВВ	Селезеночная вена Брыжеечная вена Селезеночная +брыжеечная

*ВВ-воротная вена

Таблица 10. Классификация асцита по шкале IAC (International Ascites Club, 2003)

Степень	Клиническое описание
1	Незначительный асцит, выявляемый только при УЗИ
2	Умеренный асцит с симметричным растяжением живота
3	Массивный асцит с выраженным напряжением живота

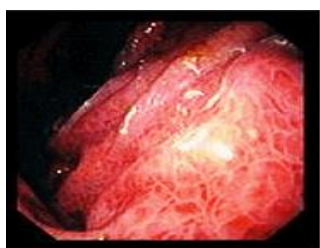
Таблица 11. Классификация инфицирования асцитической жидкости [6,7];

Варианты	кол-во нейтрофилов в 1мм ³ АЖ	Результат культурального исследования АЖ
Спонтанный бактериальный перитонит, классический	≥ 250	Положительный
Спонтанный бактериальный перитонит, культурально негативный	≥ 250	Отрицательный
Бактериальный асцит	< 250	Положительный

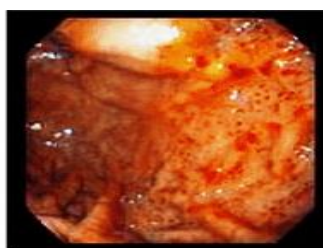
Вторичный бактериальный перитонит	≥ 250	положительный (полимикробный)
Полимикробный бактериальный асцит	< 250	Положительный
Спонтанный грибковый перитонит	повышение ЛДГ АЖ	Candidasp./чаще коинфекция бактерий

Таблица 12. Классификация портальной гипертензивной гастропатии (McCormack T., 1983).

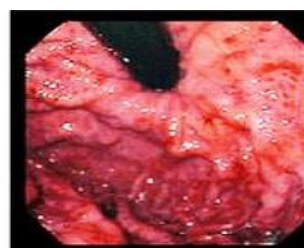
I степень	Розовато-красные пятна на слизистой и/или поверхностное покраснение и/или мозаикоподобный отёк слизистой
II степень	Диффузные тёмно-красные пятна
III степень	Геморрагии (как при геморрагическом гастрите)



I степень



II степень



III степень

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии компенсированного цирроза печени

Цирроз печени компенсированный, класса тяжести «А» по СТР характеризуется длительным (в течение десятилетий), бессимптомным или малосимптомным течением: повышенная утомляемость, дискомфорт в правом подреберье, периодически носовые кровотечения. Компенсированный ЦП нередко выявляется при обследовании по поводу других заболеваний, или при биохимическом исследовании крови. При прогрессировании до декомпенсации (класс В и С по СТР) определяются клинические проявления портальной гипертензии - (асцит, кровотечение), печеночной недостаточности (энцефалопатия) и желтуха. ПГ расценивается как системный многоуровневый синдром с наличием факторов его прогрессирования, органами - «мишенями» и выше указанными осложнениями [3]. Пациенты ЦП на стадии компенсации имеют минимальную степень ПГ, далее - клинически значимую ПГ (КЗПГ - выше 10 mmHG), нарастание которой в течение многих лет ведет к развитию выраженной ПГ. Различают 2 формы КЗПГ: 1) с наличием варикозных гастроэзофагеальных вен и 2) отсутствием их. Пациенты с минимальной ПГ имеют значительно меньший риск прогрессирования до декомпенсации в течение 5 лет, поэтому целью терапии является предотвращение развития КЗПГ и профилактика образования ВРВ [4], схема 1.

Стадии цирроза печени (AASLD, 2017)

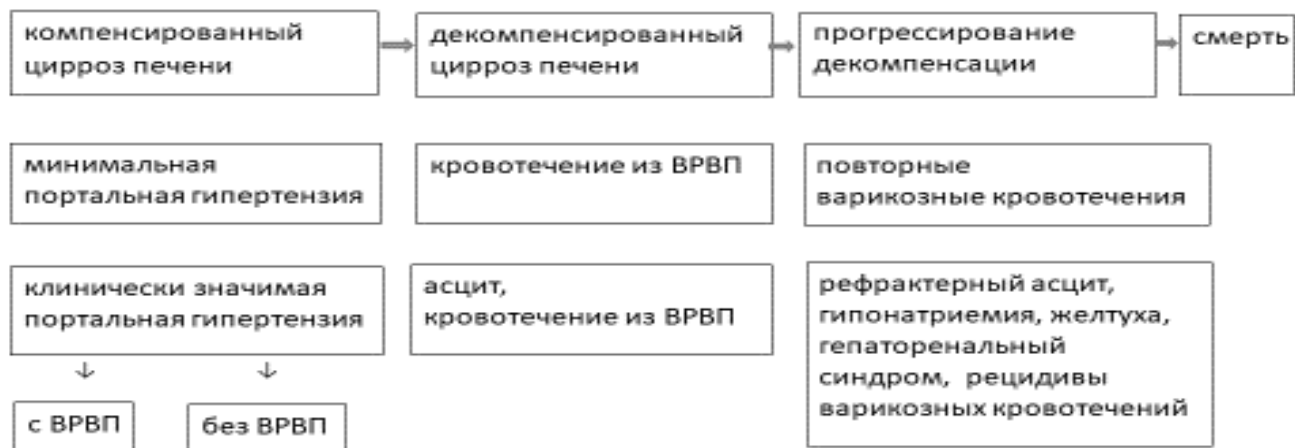


Схема 1. Стадии и подстадии цирроза печени[4];

NB! Компенсированная стадия длительная, бессимптомная. Имеет 2 подстадии: 1) минимальную ПГ и 2) КЗПГ с ВРВП и без ВРВП. Декомпенсированная стадия быстро прогрессирует с развитием печёночной (ПЭ, ВК, желтуха) и почечной (ГРС) недостаточности.

Анамнез: особенности анамнеза заболевания зависят от этиологии и хронологии прогрессирования ЦП.

Физикальное обследование выявляет характерные «стигматы печени»:

- единичные телеангиоэктазии в области верхней половины тела и лица;
- умеренно выраженная ладонная/пальмарная эритема;
- гепатомегалия, уплотнение печени, реже спленомегалия.

При развитии декомпенсации ЦП становится системным заболеванием с полиорганными дисфункциями [5];

Клиническая картина обусловлена развитием осложнений ЦП.

Жалобы:

- сонливость, слабость, повышенная утомляемость (при выраженной сонливости, равно как и при раздражительности и агрессивном поведении, необходимо исключать печёночную энцефалопатию);
- кожный зуд, иктеричность склер и слизистых оболочек, уздечки языка, потемнение мочи;
- увеличение живота в объёме за счёт скопившейся жидкости, при большом её количестве создаётся картина «напряжённого асцита», выбухание пупка;
- рвота с примесью крови, мелена, ректальные кровотечения из варикозно расширенных вен;
- лихорадка (при присоединении инфекций);
- затруднение дыхания при выраженном асците (вследствие повышенного внутрибрюшного давления и ограниченной подвижности диафрагмы,

гидроторакса);

- снижение либидо, аменорея, гинекомастия.

Физикальное обследование:

- множественные телеангиоэктазии в области верхней половины тела и лица;
- ладонная/пальмарная эритема, реже плантарная эритема, желтуха;
- гинекомастия;
- атрофия яичек;
- отёки ног (при асците);
- расширение вен передней брюшной стенки в виде «головы медузы»;
- шум Крювелье – Баумгартена (сосудистый шум над животом, связанный с функционированием венозных коллатералей);
- контрактура Дюпюитрена, более типичная для алкогольного генеза цирроза печени;
- изменения концевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек;
- атрофия скелетной мускулатуры, отсутствие оволосения на лобке и в подмышечных впадинах (у мужчин);
- признаки гипоксемии при гепатопульмональном и портопупульмональном синдромах в виде цианоза пальцев рук, цианоз слизистых и одышка;
- увеличение околоушных слюнных желез (типично для пациентов, страдающих алкоголизмом);
- ксантомы (внутрикожные отложения холестерина вдоль мышечных сухожилий) и ксантелазмы (внутрикожные отложения холестерина на коже век и периорбитальной области), гиперкератоз и гиперпигментацию кожи часто выявляют у пациентов с ПБХ и ПСХ;
- печёночный запах (возникает при декомпенсации функции печени, предшествует развитию печёночной комы и сопровождает его);
- хлопающий тремор;
- кровоподтеки и другие проявления геморрагического синдрома;
- афты, язвы в полости рта;
- гепатомегалия или уменьшение печени, спленомегалия.

Лабораторные исследования:

- изменения общего анализа крови: часто выявляют тромбоцитопению, снижение гемоглобина, в ряде случаев при выраженной иммунной цитопении – снижение всех трех ростков крови, повышение СОЭ, лимфоцитопению - при кахексии, мегалобластоз – при алкогольном поражении печени и дефиците витамина В12, лейкоцитоз – при спонтанном бактериальном перитоните;
- изменения биохимического анализа крови: повышение активности АЛТ и в большей степени АСТ, отражающие степень цитолиза, ГГТП – как цитолиза, так и холестаза при сочетании с повышением ЩФ, общего и прямого билирубина, креатинина – при ГРС, мочевины – при печеночной энцефалопатии,
- снижение церулоплазмينا при болезни Вильсона-Коновалова, особенно в сочетании с повышенной суточной экскреции меди с мочой;

- изменения фракций общего белка: снижение альбумина как проявления печеночной декомпенсации, снижение α 1-фракции при дефиците α 1-антитрипсина, нарастание гаммаглобулинемии при ЦП;
- определение антиядерных, печеночно-микросомальных антител, а также антител против гладкой мускулатуры – при АИГ;
- изменения коагулограммы: снижение фибриногена и протромбинового индекса, повышение МНО, удлинение тромбинового времени и АЧТВ;
- тромбоэластография/тромбоэластометрия – метод интегральной оценки системы гемостаза с использованием тромбоэластографа, который регистрирует данные о времени образования сгустка в цельной крови, скорости его роста и величины, упругости и растворения сгустка в процессе фибринолиза; обеспечивает оценку практически всех ключевых моментов в системе гемостаза, включая вклад плазматических и клеточных компонентов; позволяет оценить баланс между прокоагулянтами и антикоагулянтами у пациентов с циррозом печени;
- повышение уровня иммуноглобулинов: IgA при ХЗП, особенно алкогольной этиологии, IgM при ПБЦ, IgG при АИГ и ЦП любой этиологии;
- повышение АФП – при уровне до 400 нг/мл при ХЗП и ЦП любой этиологии, выше 400 нг/мл – при ГЦК;
- подсчет нейтрофилов и культура асцитической жидкости (АЖ) (забор по 10 мл АЖ для посева) для исключения бактериального перитонита. Количество нейтрофилов $>250/\text{мм}^3$ требует подтверждения диагноза СБП;
- концентрация общего белка в АЖ для выявления пациентов с повышенным риском развития СБП;
- следует рассчитать альбуминовый градиент при неясном генезе асцита, и при подозрении на ЦП. При исследовании АЖ – градиент концентрации альбумина в АЖ и сыворотке крови более 11 г/л свидетельствует в пользу печеночной этиологии;
- содержание белка в плевральном выпоте при неосложненном печеночном гидротораксе снижено, а градиент альбумина сыворотки к плевральной жидкости превышает 1,1 г/дл.
- цитологическое исследование АЖ для дифференцирования с асцитом при новообразованиях.

Инструментальные исследования:

- непрямая эластометрия печени позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их компьютерного анализа с помощью аппарата «FibroScan». Стадии фиброза по METAVIR: F0-1,5-5,8кПа-88,6%, F1-5,9-7,2кПа-87,2%, F2-7,3-9,5кПа-93,2%, F3-9,6-12,4кПа-90,9%, F4-более 12,4кПа-95,5% [23];
- офтальмологический осмотр (для исключения болезни Вильсона-Коновалова);
- при УЗИ органов брюшной полости – изменение размеров печени (чаще гепатомегалия), увеличение плотности паренхимы печени с формированием

узлов-регенератов, признаки портальной гипертензии: дилатация сосудов портальной системы, реканализация пупочной вены, развитие коллатералей, спленомегалия, асцит;

- УЗИ плевральных полостей – печеночный гидроторакс, чаще правосторонний;

- ЭГДС – ВРВП и желудка, портальная гастропатия. Выделяют 3 степени ВРВП: при 1 степени ВРВП спадаются при нагнетании воздуха в пищевод, при 2 степени вены не спадаются полностью, при 3 степени – ВРВП не спадаются и могут закрывать просвет пищевода;

- измерение портокавального градиента давления - определение давления заклинивания в печеночной вене (ДЗПВ). Катетеризация печеночной вены с помощью баллонного катетера осуществляется через яремную или бедренную вены. При заклинивании катетера в небольшой ветви печеночной вены определяемое давление практически равно давлению в воротной вене. Когда кончик катетера лежит в печеночной вене свободно, измеряемое при этом свободное давление в норме должно быть на 1–4 мм рт. ст. меньше, чем ДЗПВ. Разница между ДЗПВ и свободным давлением в печеночной вене известна как градиент печеночного венозного давления (портогепатической градиент). ДЗПВ повышается при синусоидальной (в том числе при ЦП) и постсинусоидальной ПГ, но не изменяется при пресинусоидальной ПГ;

- при биопсии печени (чрескожной, трансюгулярной и лапароскопической) – гистологические признаки ЦП на основании степени фиброза и активности.

ВВ! Противопоказаниями к проведению чрескожной биопсия печени являются: тромбоцитопения ниже $60 \cdot 10^9/\text{л}$, МНО более 1,5, при которых показано предварительное переливание тромбомассы или проведение трансюгулярной биопсии.

- при рентгенографии органов грудной клетки – выпот в плевральной полости;

- при КТ/МРТ органов брюшной полости (с контрастным усилением) – изменение размеров печени, увеличение плотности паренхимы печени с формированием узлов-регенератов, признаки портальной гипертензии: дилатация сосудов портальной системы, реканализация пупочной вены, развитие коллатералей, спленомегалия, асцит;

- диагностический парацентез рекомендуется при впервые выявленном асците;

- диагностический торакоцентез рекомендуется для исключения бактериальной инфекции, диагностики первичных заболеваний плевры.

Таблица 13. Клинико-лабораторная и инструментальная диагностика осложнений ЦП.

Осложнения ЦП	Клинические данные	Лабораторная диагностика	Инструментальная диагностика
Печеночная энцефалопатия	Нарушение функции мозга, потенциально обратимое, вызванное печеночной недостаточностью и/или	Анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения; повышение уровня аммиака > 60 мкмоль/л	1. Психометрические тесты (нарушение почерка, тест

	<p>портосистемным шунтом. Клиническая картина ПЭ представляет собой широкий спектр неврологических или психических нарушений от субклинических до печеночной комы [2,8, 12]. Распространенность явной ПЭ у пациентов с декомпенсированным ЦП составляет 16-21% [9,12]; минимальная ПЭ отмечается у 20-80% пациентов с ЦП [10, 30]. В зависимости от основного заболевания ПЭ делится на [12]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - тип А (Acute), вызванный ОПН; - тип В (Bypass), вызванный портосистемным шунтом; - тип С (Cirrhosis), вызванный ЦП. <p>В зависимости от динамики ПЭ, выделяют [12, 27]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - эпизодическая - рецидивирующая (с интервалом 6 мес или чаще) - персистирующая (персистирующая ПЭ с эпизодами явной ПЭ). 	<p>в артериальной крови, электролитный дисбаланс : гипокалиемия, гипонатриемия; снижение уровней альбумина, холестерина, ПТИ; цитолитический синдром с > уровня общего билирубина; повышение содержания в крови ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан), снижение уровня аминокислот с разветвленной боковой цепью (лейцин, изолейцин, валин).</p>	<p>связывания чисел, букв, пересказа и др);</p> <p>2. ЭЭГ - замедление активности альфа ритма и появление тета и дельта-активности [27,32].</p> <p>3. КТ и МРТ головного мозга: атрофические изменения в коре головного мозга и наличие его отека;</p> <p>4. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) - снижение церебрального кровотока и метаболизма глюкозы в области угловой извилины, лобно-теменной коре и мозжечке при минимальной ПЭ [36].</p>
<p>Кровотечение из ВРВ пищевода и желудка</p>	<p>Критическое состояние, при котором в течение последующих 6 нед умирает более 20% больных. У 30% больных с вирусным ЦП в течении 5 лет формируются ВРВ, при алкогольном ЦП ВРВ формируются в 50 % случаев за 2 года [37]. У пациентов класса А по шкале СТР вероятность кровотечения из ВРВ составляет 25-40%, при стадии В – 50-65%, при стадии С – 75-85%. Летальность при кровотечении у пациентов с ЦП с классом А - 30%, с классом С – 75% [4].</p>	<p>Анемия и тромбоцитопения выраженной степени, анизоцитоз, пойкилоцитоз, ускорение СОЭ, повышение активности АСТ, АЛТ, ГГТП, уровня билирубина; снижение уровней альбумина, холестерина, ПТИ, фибриногена, сывороточного железа, ферритина, повышение ОЖСС.</p>	<p>1. ЭГДС - наличие ВРВ, степень их расширения, формы и цвета, а также наличие красных маркеров с возможным риском кровотечения и необходимость их эндоскопического лигирования.</p> <p>2. Определение внутрипеченочного венозного градиента давления</p>

			(HVPG). Кровотечение из ВРВ вероятно при HVPG > 12 мм рт. ст, при значении >20 мм рт ст - высокий риск кровотечения .
Тромбоз воротной и селезеночной вен при ЦП	Процесс образования тромба вплоть до полной окклюзии просвета воротной или селезеночной вен, возможен тромбоз обоих сосудов. ТВВ по времени возникновения - острый или хронический. Острый ТВВ характеризуется внезапным образованием тромба в воротной и/или селезеночной венах. Хронический ТВВ - отсутствие реканализации и развитие порто-портальных коллатералей, приводящих к каверноматозной трансформации портальной вены. Компоненты триады Вирхова (венозный стаз, состояние гиперкоагуляции и эндотелиальная дисфункция) - основные факторы развития ТВВ у пациентов с ЦП, а также замедление кровотока в воротной вене, связанные с портосистемным шунтированием, спленэктомией, тяжестью ЦП (класс В и С) [19].	1. Коагулограмма, измерение концентрации Д- димера в крови. 2. Расширенное обследование системы гемостаза: снижение уровня физиологических антикоагулянтов, снижение протеина С, S, антитромбина3, повышение уровня фактора 8, фактора фон Виллебранда; низкий уровень плазминогена и высокий уровень PAI, лейденская мутация фактора 5, мутация гена протромбина, MTHFR [19,20,21,26].	1.Допплерографи ческое исследование сосудов печени и селезенки в цветном режиме – оценка прямых признаков острого (наличие тромботических масс в просвете сосуда, отсутствие кровотока) или хронического тромбоза (наличие каверноза, коллатералей); измерение портального кровотока, определение его типа и проходимости сосудов. 2. КТ или МРТ с контрастным усилением в режиме ангиографии – оценка кавернозной трансформации и детализация тромбоза. 3. ЭГДС.
Асцит	Патологическое накопление жидкости в брюшной полости, встречается более чем у 50% больных с 10- летней историей ЦП и значительно ухудшает прогноз жизни данных	При впервые выявленном асците рекомендован абдоминальный парацентез для исследования АЖ и выявления причин	УЗИ ОБП, КТ ОБП, ЭГДС

	<p>пациентов [37]. В соответствии с критериями IAC, рефрактерный асцит (РА) определяется как «асцит, который нельзя мобилизовать или раннее рецидивирование которого (т.е. после объемного парацентеза) не поддается медикаментозной терапии». Диагноз РА основывается на оценке реакции асцита на диуретическую терапию и ограничение соли.</p>	<p>асцита. При увеличении лейкоцитов более 500 и ПМЯЛ более 250 клеток/мм³ – возможно наличие бактериального перитонита; определение белка; атипичных клеток, подсчет альбуминового градиента, при > 11г/л-печеночная этиология; посев АЖ на стерильность.</p>	
<p>Спонтанный бактериальный перитонит (СБП)</p>	<p>Бактериальное инфицирование АЖ без первичного очага, характерен нейтрофилез АЖ (свыше 250/мм³) и (+) результат бак. посева. СБП чаще диагностируется на поздней стадии ЦП, может сочетаться со спонтанной бак. эмпиемой плевры; СБП выявляют у 7-31% больных с асцитом. Основные факторы развития инфицирования АЖ (по Atgouo V.): ЦП с уровнем тромбоцитов < 98 тыс/мл, жел/кишечные кровотечения, снижение белка в АЖ <1г/дл, инфекции мочевыводящих путей, наличие мочевого, в/венного катетера и/или нахождение пациента в интенсивной терапии[6].</p>	<p>Общеклинические тесты, исследование АЖ, посев крови на стерильность.</p>	<p>УЗИ ОБП, КТ ОБП, МРТ ОБП</p>
<p>Гепаторенальный синдром (ГРС)</p>	<p>Преренальная почечная недостаточность на фоне декомпенсированного ЦП с асцитом при отсутствии других причин патологии почек (шок, сепсис, прием нефротоксичных ЛС) [14]. ГРС ухудшает прогноз и выживаемость пациентов с ЦП.</p>	<p>Повышение креатинина сыворотки > 133 ммоль/л с прогрессивным ростом, снижение Na сыворотки крови менее 130 ммоль/л и экскреции Na менее 30 ммоль/л, олигурия – диурез <400 мл в сутки [15].</p>	<p>УЗИ почек – отсутствие признаков обструкции мочевыводящих путей или поражения почечной паренхимы; УЗИ ОБП - асцит; парацентез с анализом АЖ.</p>
<p>Гепато-пульмональный синдром</p>	<p>Гипоксемия, вызванная внутрилегочной вазодилатацией и</p>	<p>Общеклинические тесты.</p>	<p>Пульсоксиметрия ангиография и сцинтиграфия</p>

(ГПС)	появлением артериовенозных шунтов у больных с ХЗП и/или ПГ. Распространенность ГПС у больных ЦП достигает 47% [18]. 3 критерия диагноза: болезни печени и/или ПГ, тяжелая гипоксемия при отсутствии кардиореспираторных заболеваний, дилатация сосудов легких. Основные симптомы – прогрессирующая одышка по типу платипноэ и цианоз.		легких, контрастная ЭхоКГ, рентгенография и КТ органов грудной клетки.
Портальная гипертензивная гастропатия (ПГГ)	Совокупность вторичных макроскопических и микроскопических изменений слизистой оболочки желудка, возникающих при ПГ любого генеза. У 70% пациентов с ЦП возникает данное осложнение. ПГГ является потенциальным источником острого или хронического желудочного кровотечения. Наличие ПГГ сопряжено с ухудшением прогноза заболевания.	Общеклинические тесты: железодефицитная анемия, тромбоцитопения, анизоцитоз, пойкилоцитоз, > СОЭ, снижение сывороточного железа и ферритина, повышение ОЖСС.	1 ЭГДС. 2 Определение внутрипеченочного венозного градиента давления (HVPG). Кровотечение из ВРВ вероятно при HVPG > 12 мм рт. ст, при значении более 20 мм рт ст имеется высокий риск кровотечения и смерти.

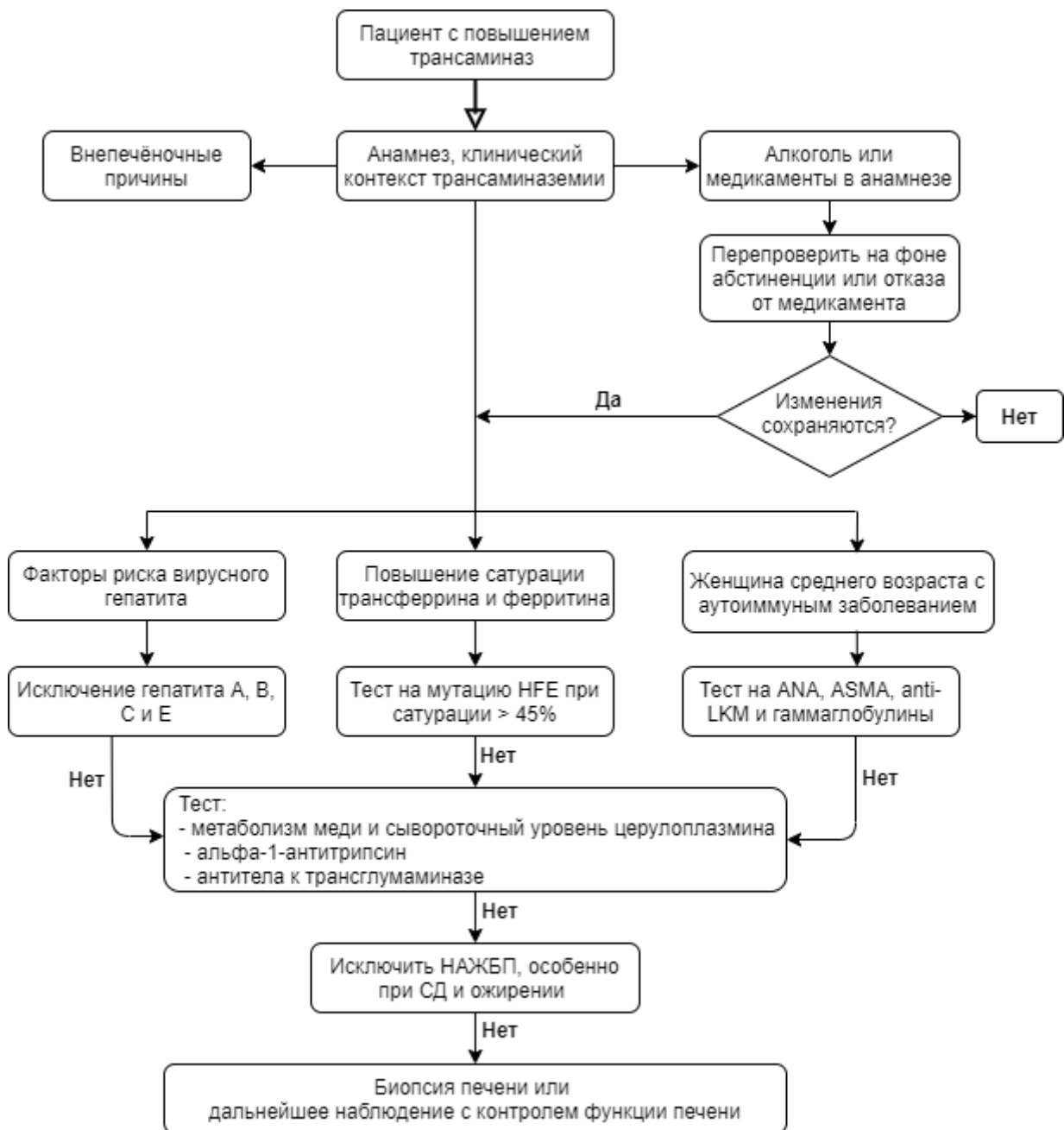
Показания для консультации специалистов:

- гематолога – при выраженной цитопении, при подозрениях на тромбофилию при первичных тромбозах портальной и селезеночной вен, для уточнения генеза анемии либо при подозрении на наличие гемохроматоза печени;
- торакального хирурга – при развитии выраженного печеночного гидроторакса;
- кардиолога – при проведении дифференциального диагноза между печеночным и кардиальным происхождением ЦП и его осложнений;
- эндоскописта – при наличии показаний для эндоскопического лигирования и склерозирования ВРВП;
- консультация интервенционного рентген-хирурга – при планировании эмболизации селезеночной артерии, варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, спленэктомии, TIPS;
- консультация офтальмолога – для исключения колец Кайзера-Флейшера при подозрении на болезнь Вильсона-Коновалова, отека мозга;

- консультация трансплантолога – для оценки возможности проведения трансплантации печени;
- консультация онколога – при обнаружении очаговых образований в печени;
- реаниматолога при выраженной гипоксемии для взятия артериальной крови и проверки газов крови и уровня оксигенации, при экстренных ситуациях;
- эндокринолога – при сопутствующих заболеваниях как аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 2-типа для коррекции гормональной и сахароснижающей терапии;
- психиатра при алкогольной зависимости, а также печёночной энцефалопатии для дифференциального диагноза с психиатрической патологией, при определении противопоказаний к противовирусной терапии;
- невропатолога: с целью дифференциальной диагностики печеночной энцефалопатии;
- оториноларинголога: при развитии поражений полости рта, при подготовке больного к ТП;
- стоматолога: с целью санации, при подготовке больного к ТП.

2.2 Диагностический алгоритм:

Схема 2. Алгоритм диагностики при патологии печени



Malakouti M, J Clin Transl Hepatol. 2017, адаптировано Есмембетовым К.И.

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Таблица 14. Дифференциальный диагноз ЦП различной этиологии

Диагноз	Обоснование для диф диагностики	Обследования	Критерии диагноза
ЦП в исходе ХГС	Общие клинико-лабораторные синдромы ЦП: астении, желтухи, диспепсии, геморрагический, отечно-асцитический, портальной	Анти-НСV – ИФА, НCV РНК – ПЦР, ОАК, ФПП: АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубин, альбумин, протромбин, холестерин, креатинин, анемия,	Наличие маркеров ХГС и НCV РНК, изменения ФПП, анемия, тромбоцитопения, фиброз 4 (F4)

	гипертензии, гепатоспленомегалии, гиперспленизма, цитолиза, холестаза, снижение альбумина, протромбина, холестерина	тромбоцитопения, ЭП, УЗИ и КТ ОБП, ЭГДС	
ЦП в исходе НАСГ	Общие клинико-лабораторные синдромы ЦП	Индекс массы, ФПП, липидограмма, глюкоза, инсулин, ОАК, УЗИ ОБП, ЭКГ	Компоненты метаболического синдрома: ожирение, СД2, АГ, дислипидемия, стеатоз при УЗИ, КТ и ПБП), (F4), маркеры ВГ (-)
ЦП в исходе алкогольного гепатита	Общие клинико-лабораторные синдромы ЦП	выявление алиментарного фактора, опросник AUDIT, ФПП, ЭП, УЗИ и КТ ОБП, ЭКГ	Злоупотребление алкоголем, алкогольные стигмы, полинейропатия, кардиомиопатия, цитолиз, макроцитоз, повышение ГГТП, амилазы, IgA, B12-дефицитная анемия
ЦП в исходе аутоиммунного гепатита	Общие клинико-лабораторные синдромы ЦП	ФПП + гамма-глобулины, аутоантитела: АМА, ANA, anti-LKM-1, anti-SLA), УЗИ и биопсия печени	Чаще болеют молодые женщины, высокий уровень цитолиза, (+) титры аутоантител, гипергаммаглобулинемия
ПБХ	Общие клинико-лабораторные синдромы ЦП	ФПП, ОАК, АМА2, Ig M, УЗИ и КТ ОБП, биопсия печени	Чаще женщины среднего и пожилого возраста, системные проявления (синдром Шегрена и др), клин и биохим синдромы холестаза, цитолиза, повышение АМА2, Ig M, гистологические признаки ПБХ
ПСХ	Общие клинико-лабораторные синдромы ЦП	ФПП, pANCA, УЗИ и КТ ОБП, ЭРХПГ, МР-холангиография	Чаще болеют мужчины, клин и биохим синдромы холестаза, сочетание с ВЗК, изменения желчных протоков на холангиограммах
ЦП в исходе наследственного гемохроматоза	Общие клинико-лабораторные синдромы ЦП	ФПП + глюкоза, железо, ферритин, генетические исследования, УЗИ и КТ ОБП	Мужчины после 40 лет, повышение железа, ферритина в сыворотке крови, наличие сидероза печени, сахарного диабета, поражение сердца, суставов, генетические нарушения
Цирроз печени в исходе болезни	Общие клинико-лабораторные синдромы ЦП	ФПП, уровень меди и церулоплазмин в крови, уровень меди	Чаще молодой возраст, церебральные нарушения, роговичное кольцо Кайзера-

Вильсона – Коновалова		в моче, Узи и КТ ОБП, консультации офтальмолога, невропатолога, биопсия печени	Флейшера, снижение в крови церулоплазмينا, повышение суточной экскреции меди с мочой и содержания меди в ткани печени
Кардиальный цирроз печени	Общие клиничко-лабораторные синдромы ЦП	ФПП, ЭКГ, Эхо КГ, УЗИ ОБП, ЭГДС, КТ, МРТ грудной клетки	Наличие заболевания сердца с ХСН, отсутствие печеночных стигм, ВРВП и желудка, наличие гиперхолестеринемии
ЦП при синдроме Бадда-Киари	Общие клиничко-лабораторные синдромы ЦП	ФПП, УЗ-доплерография, МР ангиография, КТ с контрастированием, ЭГДС	Тромбоз в системе нижней полой вены, травма живота в анамнезе, выраженные боли в правом подреберье, отсутствие печеночных знаков и нарушений ФПП
Констриктивный перикардит с асцитом	Общие клиничко-лабораторные синдромы ЦП	ФПП, Рентгенография и трансторакальная Эхо КГ, ЭКГ, КТ или МР исследование сердца, катетеризация сердца	Перикардит в анамнезе, повышение венозного давления, венозный застой, плевральный выпот, отсутствие печеночных знаков, ВРВП, нарушений ФПП

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Устранение этиологического фактора в целях достижения регресса или приостановления прогрессирования заболевания; предупреждение развития осложнений ЦП и ГЦК.

3.1 Немедикаментозное лечение

Режим:

- пациентам с ЦП, по возможности, рекомендуется избегать гипомобильности, и постепенно увеличивать физическую активность, чтобы предотвратить и /или уменьшить саркопению (Класс II-1, C2) [37]. При компенсированной стадии ЦП пациенты могут выполнять регулярные умеренные физические нагрузки (аэробные упражнения, ходьба, плавание). Достаточный сон. Избегать поднятия тяжестей, переохлаждения, перегревания, пребывания на солнце, физиотерапевтических и бальнеологических процедур;
- исключить контакт с ядохимикатами, токсичными веществами;
- исключение алкоголя, курения, наркотических веществ, гепатотоксических ЛС.

Диета:

- общие принципы: энергетическая ценность рациона 30-35 ккал/кг (II-2, B1); белки – 1,2-1,5 г/кг (20-30% дневной калорийности) (II-2, B1), жиры составляют в рационе 70-80 г жиров в сутки (2/3 - животного, 1/3 - растительного происхождения, 10-20% дневной калорийности), углеводы -300–350 г, из них 60–

70 г простых (50-60% дневной калорийности). Режим питания – дробный, 6 приемов пищи в день небольшими порциями. Кулинарная обработка пищи: термически щадящая, приготовленная на пару, отварная, тушеная, при необходимости протертая пища. Включение в рацион продуктов, богатых пищевыми волокнами. Адекватное содержание витаминов и микроэлементов (А, D, Е, К, цинка и кальция), при дефиците проводить коррекцию (II-1, С1). Рацион питания соответствует диете №5, тем не менее, по возможности необходимо избегать ненужных диетических ограничений [37];

- гипокалорийная диета и нормализация образа жизни при наличии ожирения (ИМТ > 30 кг/м² с поправкой на задержку воды) (II-2, С1). Индивидуальная, умеренно гипокалорийная (-500-800 ккал/сут) диета, включая адекватное потребление белка (> 1,5 г/кг идеальной массы тела/день) может быть принята для достижения веса у пациентов с ожирением и ЦП (II-1, С2) [37].

3.2 Медикаментозное лечение

Таблица 15. Этиотропная и базисная патогенетическая терапия компенсированного ЦП (класс А по СТР) (УД А-В) [23,24,33,34,39,41,42];

Компенсированный цирроз печени (КЦП)	Лекарственные препараты
КЦП в исходе ХГВ	- Тенофовир дизопроксил фумарат (ТДФ) 300 мг в сутки внутрь длительно (пожизненно) или - Тенофовир алафенамид (ТАФ) 25 мг в сутки внутрь пожизненно или - Энтекавир (ЕТV) 0,5-1,0 мг в сутки внутрь пожизненно [33];
КЦП в исходе ХГС 1в генотип	1-я линия терапии: - Софосбувир/Велпатасвир* 400/100 мг в сутки 12 нед или - Глекапревир/Пибрентасвир 100/40 мг, 3 табл 1 раз в сутки 8 нед (ранее не получавшим терапию против ВГС), 12 нед (получавших предшествующее лечение, но не ингибиторами NS5A), 16 нед (получавших предшествующее лечение ингибиторами NS5A, но без ингибиторов NS3/4A) [23,24,34]; или - Омбитасвир/Паритапревир/Ритонавир+ Дасабувир 2 дозы ОМV/PAR/RIT 12,5/75/50 мг в один прием + 1доза DAS 250 мг 2 раза в/сутки 12 нед или - Элбасвир/Гразопревир 50/100 мг в сутки 12 нед или - Ледипасвир/Софосбувир 90/400 мг в сутки 12 нед или - Софосбувир/Даклатасвир 400/60 мг в сутки 12 нед или 2- линия терапии: - Глекапревир/Пибрентасвир 100/40 мг, 3 табл 1 раз в сутки 12 нед + софосбувир 400 мг в сутки 12-16 нед + рибавирин (1000 мг при весе <75 кг и 1200 мг при весе > 75 кг в сутки) 12 недель или - Софосбувир 400 мг в сутки+велпатасвир* 100 мг в сутки+воксилапревир* 100 мг в сутки + рибавирин (1000 мг при весе <75 кг и 1200 мг при весе > 75 кг)12 недель
КЦП в исходе ХГС 2 генотип	1-я линия терапии: - Софосбувир/Велпатасвир* 400/100 мг в сутки 12 нед или

	<p>- Глекапревир/Пибрентасвир 100/40 мг, 3 табл 1 раз в сутки 8 нед (ранее не получавшим терапию против ХГС), 12 нед (получавших предшествующее лечение, но не ингибиторами NS5A или NS3/4A) [23, 33-34] или</p> <p>- Софосбувир/Даклатасвир 400/60 мг в сутки 12 нед или</p> <p>2- линия терапии:</p> <p>- Глекапревир/Пибрентасвир 100/40 мг, 3 табл 1 раз в сутки 12 нед + софосбувир 400 мг в сутки 12-16 нед + рибавирин (1000 мг при весе <75 кг и 1200 мг при весе > 75 кг в сутки) 12 недель или</p> <p>- Софосбувир 400 мг в сутки+велпатасвир* 100 мг в сутки+воксилапревир* 100 мг в сутки + рибавирин (1000 мг при весе <75 кг и 1200 мг при весе > 75 кг)12 недель</p>
КЦП в исходе ХГС 3 генотип	<p>1-я линия терапии:</p> <p>- Софосбувир/Велпатасвир* 400/100 мг в сутки 12 нед или</p> <p>- Глекапревир/Пибрентасвир 100/40 мг, 3 табл 1 раз в сутки 8 нед (ранее не получавшим терапию против ХГС), 16 нед (получавших предшествующее лечение, но не ингибиторами NS5A или NS3/4A) или</p> <p>- Софосбувир/Даклатасвир 400/60 мг в сутки 12 нед+Рибавирин внутрь или</p> <p>2- линия терапии:</p> <p>- Глекапревир/Пибрентасвир 100/40 мг, 3 табл 1 раз в сутки 12 нед + софосбувир 400 мг в сутки 12-16 недель + рибавирин (1000 мг при весе <75 кг и 1200 мг при весе > 75 кг в сутки) 12 недель или</p> <p>- Софосбувир 400 мг в сутки+велпатасвир* 100 мг в сутки+воксилапревир* 100 мг в сутки + рибавирин (1000 мг при весе <75 кг и 1200 мг при весе > 75 кг)12 недель</p>
КЦП в исходе аутоиммунного гепатита	<p>1-я линия терапии:</p> <p>- Преднизолон табл 5 мг или Метилпреднизолон табл 4, 16 мг + Азатиоприн (иммунодепрессанты) табл 50 мг</p> <p>2-я линия терапии:</p> <p>- Микофенолата мофетил 250 мг в табл внутрь или</p> <p>- Такролимус 0.5-1-5 мг в табл внутрь или</p> <p>- Метотрексат 7.5 мг в нед</p> <p>- Эверолимус 1.5 мг в сутки внутрь</p> <p>3-я линия терапии</p> <p>- Инфликсимаб 5 мг/кг на 0,2,6 неделе, далее каждые 4-8 недель возможно УДХК капс 250, 300, 450, 500 мг при оверлап-синдроме</p>
ПБХ	<p>- УДХК 13-15 мг/кг в сутки пожизненно капс 250, 300, 450, 500 мг и/или обетихолевая кислота 5 мг в сутки внутрь, длительно</p> <p>- Будесонид капс 3 мг</p> <p>- Колестирамин порошок во флаконах по 500 гр и в пакетах по 4 гр, табл для разжевывания 1.5 г, суспензия для приема внутрь 3 г во флаконах</p> <p>- Рифампицин кап 150 мг</p> <p>- Фенофибрат табл 145, 160 мг</p> <p>- Токоферол капс 100 МЕ, 200 МЕ</p> <p>- Ретинол кап 5 тыс. МЕ, 33 тыс. МЕ, 100 тыс. МЕ</p>

ПСХ	УДХК 13-15 мг/кг в сутки капсулы 250, 300, 450, 500 мг длительно, по показаниям
КЦП в исходе алкогольного гепатита	Преднизолон 40 мг/день в табл 5 мг или метилпреднизолон 32 мг/день в табл 4 мг, 16 мг
КЦП в исходе неалкогольного стеатогепатита	Метформин табл 500 мг, 850 мг, 1000 мг Пиоглитазон табл 15 мг, 30 мг Лираглутид раствор для п/к введения 1 мл/6 мг Экзенатид раствор для п/к введения 250 мкг, шприц-ручка 1,2 и 2,4 мл Телмисартан табл 12,5 мг, 40 мг, 80 мг Лозартан табл 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг Ирбесартан табл 75 мг, 150 мг, 300 мг
КЦП в исходе болезни Вильсона-Коновалова	Д-пеницилламин табл 250 мг Соли цинка табл 124 мг
КЦП в исходе гемохроматоза	Дефероксамин* лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 500 мг Деферазирокс табл диспергируемые 125 мг, 250 мг, 500 мг, табл покрытые пленочной оболочкой 90 мг, 180 мг, 360 мг

*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Таблица 16. Перечень основных лекарственных средств на амбулаторном уровне[4,9,12,16,23,24,33,34,38];

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка и курс	УД
Софосбувир	Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B	Таблетки 400 мг, курс в зависимости от генотипа, в течение 12-16 недель	А
Ледипасвир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A	Таблетки 90 мг, курс в течение 12 недель	А
Даклатасвир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A	Таблетки 60 мг, курс в течение 12 недель	А
Омбитасвир/ Паритапревир/ Ритонавир + Дасабувир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор белка NS5A/ Ингибитор протеазы NS3/4A/ Фармакокинетический бустер + Ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B.	Таблеток набор, содержащий: Омбитасвир 12,5 мг/ Паритапревир 75 мг/ Ритонавир 50 мг + Дасабувир 250 мг, курс в течение 12 недель	А
Велпатасвир*	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A /	Таблетки 100 мг, курс в течение 12 недель	А

Элбасвир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A	Таблетки 50 мг, курс в течение 12 недель	A
Гразопревир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы NS3/4A	Таблетки 100 мг, курс в течение 12 недель	A
Глекапревир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы NS3/4A	Таблетки 100 мг, курс в зависимости от генотипа 8 нед (ранее не получавшим терапию против ВГС), 12 нед (получавших предшествующее лечение, но не ингибиторами NS5A), 16 нед (получавших предшествующее лечение ингибиторами NS5A, но без ингибиторов NS3/4A)	A
Пибрентасвир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A	Таблетка 40 мг, курс в зависимости от генотипа 8 нед (ранее не получавшим терапию против ВГС), 12 нед (получавших предшествующее лечение, но не ингибиторами NS5A), 16 нед (получавших предшествующее лечение ингибиторами NS5A, но без ингибиторов NS3/4A)	A
Воксилапревир*	Противовирусные препараты прямого действия. Протеазный ингибитор NS3/NS4A	Таблетки 100 мг, курс в течение 12 недель	A
Рибавирин	Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды	Капсулы/таблетки 200 мг, курс в зависимости от генотипа 24-48 нед	A
Тенофовир алафенамид фумарат (TAF)	Нуклеозиды и нуклеотиды	Таблетки 25 мг, постоянно	A
Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)	Нуклеозиды и нуклеотиды	Таблетки 300 мг, постоянно	A
Энтекавир (ETV)	Нуклеозиды и нуклеотиды	Таблетки 0,5 мг, постоянно	A

Карведилол	Альфа- и бета- адреноблокатор	Таблетки 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг, длительно	В
Пропранолол	Неселективный бета-адреноблокатор	Таблетка 10 мг, 40 мг, длительно	А
Лактулоза	Слабительное средство	Сироп 667 мг/мл: 200 мл, 500 мл, 1000 мл фл, по показаниям	А
Урсодезоксихолевая кислота	Препараты желчных кислот	Капсулы 250 мг, 300 мг, 450 мг, 500 мг, 13-15 мг/кг от 6 мес и более	А
Спиронолактон	Диуретическое калийсберегающее средство	Капсулы 25 мг, 50 мг, 100 мг, по показаниям	А
Торасемид	Диуретическое средство	Таблетки 5 мг, 10 мг, по показаниям	А
Фуросемид	Диуретическое средство	Раствор для в/в и в/м введения 10 мг/мл, 20 мг/мл, таблетки 20 мг, 40 мг, по показаниям	А
Рифаксимин	Антибиотик	Таблетки 200 мг, курсами не менее 7 дней до 2-х мес.	В

*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Таблица 17. Перечень дополнительных лекарственных средств на амбулаторном уровне[8,20,31,38,39,41,42];

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка и курс	УД
Азатиоприн	Иммунодепрессивное средство	Таблетки 50 мг, длительно, по показаниям	В
Будесонид	Глюкокортикостероид	Капсулы 3 мг, по показаниям	В
Преднизолон	Глюкокортикостероид	Раствор для в/в и в/м введения 30 мг/1 мл, таблетки 5 мг, по показаниям	В
Метилпреднизолон	Глюкокортикостероид	Таблетки 4 мг, 16 мг, по показаниям	В
Рифампицин	Антибиотик, рифамицин	Капсулы 150 мг, 7 дней – 14 дней	В
Фенофибрат	Гиполипидемическое средство -	Таблетки 145 мг, 160 мг,	С

	фибрат	по показаниям	
Метформин	Гипогликемическое средство для перорального применения группы бигуаниды	Таблетки 500 мг, 850 мг, 1000 мг, по показаниям	А
Пиоглитазон	Гипогликемическое средство для перорального применения. Тиазолидиндионы	Таблетки 15 мг, 30 мг, по показаниям	А
Лозартан	Ангиотензина II рецепторов антагонист	Таблетки 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг, длительно	А
Кальция карбонат, Холекальциферол (витамин Д3)	Препараты кальция в комбинации с витамином Д и/или другими препаратами	Таблетки кальция карбонат 1250 мг, холекальциферол (витамин D3) 5 мкг (200 МЕ), по показаниям, длительно	А

3.3 Хирургическое вмешательство: на амбулаторном уровне не проводится.

3.4 Дальнейшее ведение:

- для пациентов с компенсированным ЦП (без ВРВП, асцита и ПЭ) - натуральный кофе 2-3 чашки в день при отсутствии противопоказаний со стороны других органов и систем (сердечно-сосудистой, верхних отделов ЖКТ и т.д.);
- контроль ОАК, биохимического анализа крови, вирусологическая диагностика не реже, чем каждые 3 месяца при ЦП вирусной этиологии и не реже, чем каждые 6 мес при ЦП невирусной этиологии;
- УЗИ ОБП, ЭГДС проводятся не реже, чем каждые 2 года при исходном отсутствии ВРВ пищевода и желудка при компенсированном ЦП;
- УЗИ и ЭГДС – не реже 1 раза в год при исходном наличии ВРВ пищевода и желудка.

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- профилактика развития осложнений ЦП, снижение частоты развития осложнений ЦП;
- достижение компенсации состояния;
- повышение выживаемости.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- определение тяжести и этиологии поражения печени (включая выполнение биопсии);
- коррекция декомпенсации заболевания печени;

- профилактика и лечение осложнений ЦП (включая терапевтические, эндоскопические и хирургические методы);
- проведение этиотропной (противовирусной и иной), патогенетической (иммуносупрессивной и иной) терапии и коррекция ее побочных эффектов;
- оперативные вмешательства по поводу декомпенсации ЦП и портальной гипертензии: эндоскопическое лигирование и склерозирование ВРВП, TIPS, наложение сплено-рентального анастомоза, спленэктомии, эмболизации селезеночной артерии;

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- кровотечение из ВРВ пищевода и желудка;
- прогрессирующая печёночная энцефалопатия;
- гепаторенальный синдром;
- спонтанный бактериальный перитонит;
- острые тромбозы в системе воротной/нижней полой вен;
- быстрое прогрессирование симптомов декомпенсации.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

- этиологическое лечение;
- лечение осложнений ЦП: ВРВП, ПЭ, рефрактерного асцита, гиперспленизма и цитопении, ГРС, ОПН, ГПС, СБП, ПГГ;
- профилактика дальнейшего нарастания осложнений ЦП;
- подбор оптимальной терапии для повышения качества и продолжительности жизни пациентов с декомпенсированным ЦП;
- определение показаний и подготовка к трансплантации печени.

5.1 карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:

Пациенты с ЦП часто подлежат пожизненному лечению и обязательному динамическому наблюдению в целях оценки эффективности этиотропной терапии (если таковая проводится), компенсации заболевания печени, профилактики и коррекции осложнений, а также скрининга ГЦК.

Таблица 18. Мониторинг пациента с циррозом печени.

Лабораторные и инструментальные методы обследования	ЦП вирусной этиологии	ЦП невирусной этиологии
Клинический анализ крови	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
Функциональные пробы печени общий билирубин с фракциями, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, альбумин, МНО, холестерин, креатинин	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
Альфа-фетопроtein	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
HBV DNA, HCV RNA количественный методом ПЦР	Каждые 3 месяца	-

Непрямая эластометрия печени	Ежегодно	Ежегодно
УЗИ органов брюшной полости	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев
ЭГДС	Каждые 1-2 года при исходном отсутствии ВРВ пищевода, желудка и стадии компенсации ЦП; Каждые 6-12 месяцев при наличии ВРВ пищевода, желудка и (или) стадии декомпенсации ЦП.	

Исследования, необходимые для конкретного осложнения (например, электролиты крови при диуретической терапии асцита, рентгенография органов грудной клетки при гидротораксе, другие исследования по показаниям);

При прогрессировании и декомпенсации ЦП кратность контроля исследований может быть большей (по показаниям).

5.2 Немедикаментозное лечение:

Режим:

- режим I, II. Пациентам с ЦП, по возможности, рекомендуется избегать гипомобильности, и постепенно увеличивать физическую активность, чтобы предотвратить и /или уменьшить саркопению (Класс II-1, C2) [37]. Пациенты с ЦП в стадии декомпенсации могут осуществлять специальные комплексы лечебной физкультуры после консультации врача. Достаточный сон. Избегать поднятия тяжестей, переохлаждения, перегревания, пребывания на солнце, физиотерапевтических и бальнеологических процедур;
- исключить контакт с ядохимикатами, токсичными веществами;
- исключение алкоголя, курения, наркотических веществ, гепатотоксических ЛС - обеспечение пассажа кишечника, при отсутствии ежедневного стула - применение лактулозы (см. ниже); очистительная клизма, возможно с применением лактулозы;
- кровопускания при наследственном гемохроматозе – флеботомия заключается в удалении 400-500 мл крови (200-250 мг железа) еженедельно или каждые 2 недели (II-3;) [10].

Диета:

- стол №5. При асците необходимо обучать пациентов контролю за приёмом пищевой соли (II-2;1) [17]. Умеренное ограничение потребления натрия (80–120 ммоль/день, соответствующий 4,6–6,9 г соли) у пациентов с умеренным, неосложненным асцитом (I;1), что эквивалентно диете без добавления соли [17, 37], с исключением заранее приготовленных блюд, фаст-фудов, консервированных, готовых замороженных, засушенных блюд, фабричных соусов, продуктов, содержащих пекарский порошок и питьевую соду (пирожные, бисквитное печенье, торты, выпечка);
- добавки аминокислот с разветвленной боковой цепью и добавки, обогащенные лейцином, назначаются при декомпенсированном ЦП, когда адекватное потребление азота не достигается оральной диетой (II-1, C1) [37];
- пациентам с признаками нутритивной недостаточности показана коррекция питания (II-2, C2), возможно периодически назначение энтерального питания (II-1, B1) [37];

- при развитии ПЭ оптимальное ежедневное потребление белка и энергетическая ценность пищи не должно быть ниже, чем общие рекомендации для пациентов с ЦП (II-1, A1), необходимо поощрять потребление овощей и молочного белка (11-3, B1). Пациенты с ПЭ III-IV степени нуждаются в обеспечении питания через назогастральный зонд или парентеральное питание (II-1, B1) [37].

5.3 Медикаментозное лечение: Тактика лечения противовирусными лекарственными средствами пациентов с декомпенсированным ЦП (ДЦП) в исходе вирусных гепатитов В и С.

Декомпенсированный ЦП в исходе ХГВ (СТР В или С) [33];

- всем пациентам с ДЦП определяются показания к ТП в соответствии с оценочными шкалами СТР и MELD (УД А);
- противопоказано лечение Пег-ИФН при ДЦП в исходе вирусных гепатитов;
- всем пациентам с ДЦП показана противовирусная терапия препаратами аналогов нуклеозидов постоянно при наличии любого определяемого уровня HBV ДНК (УД А);
- рекомендован регулярный контроль HBV ДНК и контроль переносимости АН для выявления побочных эффектов со стороны почек (УД А);
- при снижении клиренса креатинина менее 50 мл/мин необходима коррекция дозы АН в соответствии с инструкцией препарата (УД А);
- все пациенты с ЦП, независимо от ПВТ, должны скринироваться на ГЦК каждые 6 месяцев;
- всем пациентам с ДЦП на листе ожидания по проведению ТП – назначаются АН (УД А);
- в связи с риском рецидива ХГВ у HBsAg-негативных реципиентов от доноров с HBsAg-негативной, разрешившейся HBV-инфекцией назначаются АН (УД А).

Декомпенсированный ЦП в исходе ХГС (СТР В или С) с показаниями к ТП, без ГЦК [23,24];

- противопоказаны режимы ПВТ с наличием ингибиторов протеаз;
- пациенты, имеющие уровень менее 18-20 по шкале MELD, должны быть пролечены противовирусными препаратами до ТП;
- рекомендовано лечение пациентов: Софосбувир/Ледипасвир при генотипе 1; Софосбувир/Даклатасвир или Софосбувир/Велпатасвир* при всех генотипах в комбинации с Рибавирином (1000 -1200 мг в /сутки в зависимости от веса), или без Рибавирина при наличии противопоказаний к нему;
- пациентам с уровнем MELD более 18-20 рекомендована ПВТ после ТП;
- пациентам с уровнем MELD более 18-20 возможно проведение ПВТ до ТП, если время ожидания превышает 6 месяцев.

Режимы ПВТ

Генотипы 1а и 1в:

- Ледипасвир/Софосбувир 90/400 мг/с 24 нед или + Рибавирин 12 нед;
- Софосбувир/Даклатасвир 400/60 мг/с 24 нед или + Рибавирин 12 нед;
- Софосбувир/Велпатасвир* 400/100 мг/с 24 нед или + Рибавирин 12 нед.

Генотип 2:

- Софосбувир/Даклатасвир 400/60мг в/с 24 нед или +Рибав 12нед;
- Софосбувир/Велпатасвир* 400/100мг в/с 24нед или +Рибав 12нед;
- Глекапревир/Пибрентасвир 100/40 мг в/с, не одобрен.

Генотип 3:

- Софосбувир/Даклатасвир 400/60 мг в/с + Рибавирин 24 нед;
- Софосбувир/Велпатасвир* 400/100 мг в/с + Рибавирин 24 нед;
- Глекапревир/Пибрентасвир 100/40 мг, не одобрен;
- Софосбувир/Велпатасвир*/Воксилапревир*, не одобрен.

*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Декомпенсированный ЦП в исходе ХГС (СТР В или С) без показаний к ТП [23, 24];

- пациентам без тяжелых сопутствующих заболеваний ПВТ показана в экстренном порядке;
- противопоказаны режимы ПВТ с наличием ингибиторов протеаз;
- рекомендовано лечение пациентов: Софосбувир/Ледипасвир при генотипе 1; Софосбувир/Даклатасвир или Софосбувир/Велпатасвир* при всех генотипах в комбинации с Рибавирином (1000 -1200 мг в /сутки в зависимости от веса), или без Рибавирина при наличии противопоказаний к нему.

Режимы ПВТ

Генотипы 1а и 1в:

- Ледипасвир/Софосбувир 90/400 мг/с 24 нед или + Рибавирин 12 нед;
- Софосбувир/Даклатасвир 400/60 мг/с 24 нед или + Рибавирин 12 нед;
- Софосбувир/Велпатасвир* 400/100 мг/с 24 нед или + Рибавирин 12 нед.

Генотип 2:

- Софосбувир/Даклатасвир 400/60мг в/с 24 нед или +Рибав 12нед;
- Софосбувир/Велпатасвир* 400/100мг в/с 24нед или +Рибав 12нед;
- Глекапревир/Пибрентасвир 100/40 мг в/с не одобрен.

Генотип 3:

- Софосбувир/Даклатасвир 400/60 мг в/с + Рибавирин 24 нед;
- Софосбувир/Велпатасвир* 400/100 мг в/с + Рибавирин 24 нед;
- Глекапревир/Пибрентасвир 100/40 мг, не одобрен;
- Софосбувир/Велпатасвир*/Воксилапревир*, не одобрен.

*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Таблица 19. **Перечень основных лекарственных средств на стационарном уровне [1,4,6,9,10,12,14,15,17, 23,24, 33,34,38,39,41,42];**

№	МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка и курс	УД
1	Софосбувир	Нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B	Таблетки 400 мг, курс в течение 24 недель	А
2	Даклатасвир	Противовирусные препараты прямого действия.	Таблетки 60 мг, курс в течение 24 недель	А

3	Велпатасвир*	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A/	Таблетки 100 мг, курс в течение 24 недель	А
4	Ледипасвир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A	Таблетки 90 мг, курс в течение 24 недель	А
5	Рибавирин	Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды.	Капсулы, таблетки 200 мг, курс в зависимости от генотипа в среднем в течение 12-24 недели	А
6	Тенофовир алафенамид фумарат (TAF)	Нуклеозиды и нуклеотиды	Таблетки 25 мг, постоянно	А
7	Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)	Нуклеозиды и нуклеотиды	Таблетки 300 мг, постоянно	А
8	Энтекавир (ETV)	Нуклеозиды и нуклеотиды	Таблетки 0,5 мг, постоянно	А
9	Антитромбин III человеческий	Антикоагулянт прямого действия	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 МЕ, 1000 МЕ, по показаниям	А
10	Концентрат фибриногена	Антигеморрагические средства, человеческий фибриноген	Раствор для внутривенного введения 50 мг/мл, по показаниям	А
11	Свежезамороженная плазма/ Тромбоцитарная масса/ Эритроцитарная масса	Плазмозамещающие препараты, препараты плазмы крови и других компонентов крови	Внутривенные трансфузии, по показаниям	А
12	Фитоменадион	Гемостатики. Витамин К и другие гемостатики. Витамин К.	Раствор для внутримышечного введения 10 мг/мл, 1 мл, по показаниям	В
13	Альбумин	Плазмозамещающее средство	Раствор для инфузий 5%, 10%, 20% 50-200 мл, по показаниям	А
14	Пантопразол	Ингибиторы протонного насоса	Таблетки 20 мг, 40 мг, по показаниям	А
15	Эзомепразол	Ингибиторы протонного насоса	Лиофилизат для приготовления раствора для /в/в введения 40 мг, таблетки 20 мг, 40 мг, по показаниям	А
16	Азатиоприн	Иммунодепрессивное средство	Таблетки 50 мг, по показаниям, длительно	В
17	Будесонид	Глюкокортикостероид	Капсулы 3 мг, по показаниям	А

18	Преднизолон	Глюкокортикостероид	Раствор для в/в и в/м введения 30 мг/1 мл, внутрь, таблетки 5 мг, по показаниям	А
19	Метилпреднизолон	Глюкокортикостероид	Таблетки 4 мг, 16 мг, по показаниям	А
20	Карведилол	Альфа- и бета-адреноблокатор	Таблетки 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг, длительно	В
21	Пропранолол	Бета-адреноблокатор	Таблетки 10 мг, 40 мг, длительно	А
22	Терлипрессин	Гипертензивное средство	Раствор для инъекций 1 мг/10 мл, 200 мкг/2 мл, 500 мкг/5 мл, по показаниям, до остановки кровотечения и снижения/нормализации креатинина, в среднем 3-5 дней до 14 дней	А
23	Лактулоза	Слабительное средство	Сироп 667 мг/мл: 200 мл, 500 мл, 1000 мл фл, по показаниям, длительно	А
24	Урсодезоксихолевая кислота	Препараты желчных кислот	Капсулы 250 мг, 300 мг, 450 мг, 500 мг, 13-15 мг/сутки от 6 мес и >	А
25	Спиронолактон	Диуретическое калийсберегающее средство	Капсулы 25 мг, 50 мг, 100 мг, по показаниям	А
26	Торасемид	Диуретическое средство	Таблетки 5 мг, 10 мг, по показаниям	А
27	Фуросемид	Диуретическое средство	Раствор для в/в и в/м введения 10 мг/мл, 20 мг/мл, внутрь, таблетки 20 мг, 40 мг, по показаниям	А
28	Соматостатин	Гипоталамо-гипофизарные гормоны и их аналоги	Раствор для п/к, в/в введения 250 мкг, по показаниям, в среднем 3-5 дней	В
29	Рифаксимин	Антибиотик	Таблетки 200 мг, курсами не менее 7 дней до 2-х мес.	В
30	Цефтриаксон	Антибиотик, цефалоспорин III поколения	Порошок 1 г для приготовления раствора для в/в и в/м введения, по показаниям, не менее 5-7 дней	В
31	Цефотаксим	Антибиотик, цефалоспорин III поколения	Порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения 500 мг, 1000 мг, по показаниям, не менее 5-7 дней	А

32	Цефтазидим	Антибиотик, цефалоспорины III поколения	Порошок для приготовления инъекционного раствора 250 мг, 500 мг, 1000 мг, 2000 мг, по показаниям, не менее 5-7 дней	А
33	Ципрофлоксацин	Противомикробные препараты	Таблетки 250 мг, 500 мг, по показаниям не менее 5-7 дней	А
34	Левифлоксацин	Противомикробные препараты	Таблетки 250 мг, 500 мг; раствор для инфузий 0,5% (500 мг/100 мл), по показаниям, не менее 5-7 дней	В
35	Норфлоксацин	Противомикробное средство - фторхинолон	Таблетки 200 мг, 500 мг, по показаниям, не менее 5-7 дней	А
36	Офлоксацин	Противомикробное средство - фторхинолон	Раствор для инфузий 200 мг/100мл, таблетки 200 мг, 400 мг, по показаниям, не менее 5-7 дней	А
37	Пеницилламин	Противовоспалительное средство	Таблетки 250 мг, постоянно	А
38	Дефероксамин*	Комплексообразующее средство	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 500 мг, по показаниям	В
39	Деферазирокс	Комплексообразующее средство	Таблетки диспергируемая 125 мг, 250 мг, 500 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой 90 мг, 180 мг, 360 мг, по показаниям	В

*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Таблица 20. Перечень дополнительных лекарственных средств на стационарном уровне [8,12,15,17,27];

№	МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка и курс	УД
1	Норэпинефрина гидротартрат	Альфа-адреномиметик	Концентрат для приготовления раствора для в/в введения 1 мг/мл, 2 мг/мл, по показаниям	А
2	Филграстим	Стимуляторы гемопоэза	Раствор для инъекций 30 млн ЕД / 1 мл, 48 млн ЕД / 1,6 мл, по показаниям, до нормализации оптимального уровня нейтрофилов	В
3	Сорафениб	Противоопухолевое средство, ингибитор	Таблетки 200 мг, по показаниям, длительно	В

		протеинкиназы		
4	Концентрат протромбинового комплекса. Препарат плазменных факторов (II, VII, IX, X) свертывания крови, протеин С человеческий, протеин S	Гемостатическое средство	Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения 500 МЕ, по показаниям, содержит факторы свертывания крови IX 500 МЕ II 280-760 МЕ, VII 180-480 МЕ, X 360-600 МЕ, протеин С человеческий 260-620 МЕ, протеин S 240-640 МЕ гепарин (в виде гепарина натрия) - 100-250 МЕ, натрия цитрат - 130 мг.	A
5	Элтромбопаг	Гемопоеза стимулятор	Таблетки 25 мг, 50 мг, по показаниям, до нормализации оптимального уровня тромбоцитов	B
6	Эпоэтин бета	Гемопоеза стимулятор	Раствор для в/в и п/к введения 500 МЕ, 2000 МЕ, 3000 МЕ, 4000 МЕ, по показаниям, до нормализации оптимального уровня гемоглобина и эритроцитов	A
7	Эноксапарин натрия	Антикоагулянтное средство прямого действия	Раствор для инъекций 2 тыс, 4 тыс, 6 тыс, 8 тыс, 10 тыс. анти-Ха МЕ, по показаниям	B
8	Надропарин кальций	Антикоагулянтное средство прямого действия	Раствор для п/к, введения 9500 МЕ анти-Ха/1 мл, 11400 МЕ анти-Ха/0,6 мл, 15200 МЕ анти-Ха/0,8 мл, 19000 МЕ анти-Ха/1 мл, по показаниям	B
9	Варфарин натрия	Антикоагулянт непрямого действия	Таблетки 1 мг, 3 мг, 5 мг, по показаниям, с титрованием дозы до достижения МНО 2-2,5	A
10	Менадион	Витамина К аналог синтетический	Раствор для в/м введения 10 мг/1 мл, 20 мг/2 мл, таблетки 15 мг, по показаниям, в течение 4 дней с перерывом в 4 дня	A
11	Пиперациллин/ тазобактам	Антибиотик, пенициллин полусинтетический +бета-лактамаз ингибитор	Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения 4000 мг+500 мг; 2000 мг+250 мг, не менее 5-7 дней	A
12	Меропенем	Антибиотик, карбапенем	Порошок для приготовления раствора для в/в введения, 1000 мг, 500 мг, по показаниям, не менее 5-7 дней	A
13	Ванкомицин	Антибиотик, гликопептид	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг, 1000 мг, по показаниям, не менее 5-7 дней	A
14	Микофенолата мофетил	Иммунодепрессивное средство	Таблетки 250 мг, 500 мг, по показаниям, длительно	A

Основные принципы лечения осложнений ЦП

Лечение асцита. Пациенты с ЦП и асцитом имеют высокий риск развития других осложнений заболевания печени: рефрактерного асцита, СБП, гипонатриемии разведения или ГРС. Принципы терапии асцита в зависимости от его степени представлены в таблице 21.

Таблица 21. Терапия асцита в зависимости от степени градации [17];

Асцит 1 степени	<ul style="list-style-type: none">· Не нуждаются в лечении и/или назначении диеты с ограничением соли и обучение диетическим рекомендациям.
Асцит 2 степени	<ul style="list-style-type: none">· Умеренное ограничение потребления натрия (80–120 ммоль /день, соответствующий 4,6–6,9 г соли), что эквивалентно диете без добавления соли. (II-2; 1) и обучение диетическим рекомендациям.· Пациенты с 1-м эпизодом асцита 2 степени (умеренной) должны получать только спиронолактон 100 мг/день с постепенным увеличением каждые 72 часа (с шагом 100 мг) до 400 мг/день, если нет ответа на более низкие дозы (I; 1).· У пациентов, которые не реагируют на монотерапию спиронолактоном - снижение массы тела менее чем на 2 кг/неделю, или при развитии гиперкалиемии - следует добавить фуросемид в возрастающей, дозе от 40 мг/день, до 160 мг/день (с шагом 40 мг) (I; 1).· Пациентов с длительным или рецидивирующим асцитом следует лечить комбинацией спиронолактона и фуросемида, дозу которых следует увеличивать последовательно в соответствии с ответом (I; 1).· Торасемид в начальной дозе 10 мг можно назначать пациентам со слабой реакцией на фуросемид (I; 2).· Во время диуретической терапии максимальная рекомендуемая потеря веса составляет 0,5 кг/сут у пациентов без отеков и 1 кг/сут у пациентов с отеками (II-2; 1).· По мере разрешения асцита, доза диуретиков постепенно снижается до минимальной эффективной дозы (III; 1).· В течение первых недель лечения пациенты должны проходить частый клинический (включая контроль массы тела, психометрических показателей) и биохимический мониторинг (электролиты крови, креатинин), особенно при первом эпизоде асцита (I; 1).· У пациентов с гастроинтестинальным кровотечением, почечной недостаточностью, печеночной энцефалопатией, гипонатриемией или изменения концентрации калия в сыворотке, должна быть проведена коррекция данных нарушений до начала терапии диуретиками (III; 1). У таких пациентов следует осторожно начинать диуретическую терапию и проводить частый мониторинг клинических и биохимических показателей (III; 1).· Диуретическая терапия обычно не рекомендуется пациентам с персистирующей ПЭ (III; 1).· Диуретики следует прекратить при тяжелой гипонатриемии (концентрация натрия в сыворотке <125 ммоль/л), прогрессирующей почечной недостаточности, ухудшении ПЭ, мышечных судорогах (III; 1).· Фуросемид следует прекратить при возникновении тяжелой гипокалиемии (<3 ммоль / л), спиронолактон следует прекратить, если возникает тяжелая гиперкалиемия (> 6 ммоль / л) (III; 1).

	<ul style="list-style-type: none"> · При гипоальбуминемии - инфузии альбумина 10%-20% р-ра; введение баклофена (10 мг/день, с еженедельным увеличением до 30 мг/день) пациентам с мышечными спазмами (I; 1).
Асцит 3 степени	<ul style="list-style-type: none"> · Первая линия терапии - объемный парацентез, который должен быть полностью удален за один сеанс (I; 1). · При удалении более 5 л АЖ, восполнение объема плазмы проводится введением альбумина (8 г/л удаленной АЖ); использование других плазмозаменителей не рекомендуется (I; 1). · При извлечении менее 5 литров АЖ риск развития дисфункции кровообращения после парацентеза незначителен, и дозы альбумина могут быть ниже; (III; 1). · После парацентеза пациенты должны получать минимальную дозу диуретиков, необходимую для предотвращения повторного накопления асцита (I; 1). · При необходимости объемный парацентез также следует выполнять у пациентов с ОПП или СБП (III; 1) · Асцит 2 или 3 степени у пациентов с ЦП ассоциируется со снижением выживаемости, ТП следует рассматривать как потенциальный вариант лечения (II-2; 1).
Рефрактерный асцит (РА)	<ul style="list-style-type: none"> · Повторный парацентез в сочетании с введением альбумина (8 г/л удаленной АЖ) рекомендуется в качестве лечения первой линии для РА (I; 1). · Диуретики следует прекратить у пациентов с РА, у которых экскреция натрия не превышает 30 ммоль/день при лечении диуретиками (III; 1). · Следует проявлять осторожность в использовании неселективных бета-адреноблокаторов при РА. Высокие дозы неселективных бета-адреноблокаторов следует избегать (т.е. пропранолол > 80 мг / день) (II-2; 1). Не рекомендуется использование карведилола (I; 2). · Пациенты с РА или рецидивирующим асцитом (I; 1) или пациенты, у которых парацентез неэффективен, должны быть оценены на предмет проведения TIPS (III; 1). · Проведение TIPS рекомендуется пациентам с рецидивирующим асцитом (I; 1) улучшает выживаемость (I; 1) и у пациентов с РА в связи с улучшением контроля над асцитом (I; 1). · Рекомендуется использование стента малого диаметра, покрытого политетрафторэтиленом, для снижения риска дисфункции TIPS и ПЭ у пациентов с высоким риском развития ПЭ. · Ограничение диуретиков и соли, а также тщательное наблюдение, следует продолжать после проведения TIPS до разрешения асцита (II-2; 1) (III, 1). · Очень важен тщательный отбор пациентов для выборочного проведения TIPS, а также опыт центра, выполняющего эту процедуру. TIPS не рекомендуется пациентам с сывороточным билирубином > 3 мг/дл и тромбоцитов ниже $75 \times 10^9/\text{л}$, степенью ПЭ ≥ 2 или хронической ПЭ, сопутствующей активной инфекцией, прогрессирующей почечной недостаточностью, тяжелой систолической или диастолической дисфункцией или легочной гипертензией (III; 1). В настоящее время добавление клонидина или мидодрина к диуретической терапии не рекомендовано (III; 1).

	<p>· У пациентов с РА с противопоказаниями к TIPS, может быть рекомендована имплантация Alfarump в центрах, имеющих опыт ее проведения. Необходим тщательный мониторинг таких пациентов из-за высокого риска побочных эффектов, включая почечную дисфункцию, технические трудности проведения (I; 2).</p> <p>· Прогноз у больных с РА неблагоприятный, поэтому они должны рассматриваться в качестве кандидатов на ТП.</p>
--	--

Лечение спонтанного бактериального перитонита [6,17];

- Эмпирическая антибактериальная терапия (АТ) назначается незамедлительно после постановки диагноза СБП.
- Цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим по 2 г каждые 8 ч и др.) рекомендуются как терапия первого ряда (I, 1). При бактериальной устойчивости: пиперациллин/тазобактам или карбапенем (II-2; 1).
- Менеджмент спонтанной бактериальной эмпиемы (СБЭ) проводится аналогично СБП (II-2; 2).

МЕНЕДЖМЕНТ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СБП и СБЭ



Схема 3 Рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии СБП и СБЭ

* СБЭ плевры возникает у пациентов с гидротораксом. Диагноз устанавливается при высеивании микрофлоры и количестве нейтрофилов в плевральной жидкости ≥ 250 в 1 мм^3 либо при негативном результате посева и количестве нейтрофилов ≥ 500 в 1 мм^3 .

** внебольничный – диагноз установлен в первые 48–72 ч от момента поступления пациента без его госпитализации в предшествующие 6 месяцев; чаще представлена СБП и мочевой инфекцией;

***ассоциированный с оказанием медицинской помощи – диагноз установлен в первые 48–72 ч от момента поступления больного, имевшего не менее 2 дней госпитализации в предшествующие 6 месяцев;

нозокомиальный – диагноз установлен после 48–72 ч от момента поступления больного.

- Рекомендовано введение 20% альбумина из расчета 1,5 г/кг при диагностике СБП в течение первых 48 часов и 1 г/кг на 3-й день лечения (I, 1).
- Профилактика СБП: первичная профилактика норфлоксацином (400 мг/сут) рекомендуется пациентам с СТР ≥ 9 баллов, уровнем сывороточного билирубина ≥ 3 мг/дл, нарушением функции почек, гипонатриемией и белком асцитической жидкости ниже 15 г/л (I, 1);

Основные принципы лечения печеночной энцефалопатии ПЭ [12]:

- Эпизод клинически выраженной ПЭ (спонтанный или спровоцированный) требует активного лечения;
- После эпизода явной ПЭ рекомендуется активная профилактика ПЭ;
- Рецидивирующая, стойкая к лечению, ПЭ с признаками печеночной недостаточности является показанием к ТП.

Таблица 22. Терапия ПЭ типа С (УД А-В) [12,38,40];

Этапы	Общие мероприятия	Базисная терапия
Неотложная терапия	<ul style="list-style-type: none"> •Минимизация диагностических и лечебных манипуляций •Приподнятое изголовье на 30° •Кислород •Назогастральный зонд при желудочном кровотечении •Ограничение потребления белка у пациентов с TIPS или другим искусственным ПС-шунтом с тяжелой ПЭ •Коррекция гипокалемии •Клизмы 1-3 л (эффективнее с 20%-30% водным раствором лактулозы) 	<ul style="list-style-type: none"> •Монотерапия или комбинированная терапия –Лактулоза 30-120 г/сутки внутрь или в клизмах (300 мл сиропа лактулезы:700 воды); ориентир – достижение 2-3-кратного мягкого стула с pH>6 –Рифаксимин 400 мг 3 раз в/с внутрь •В случаях ПЭ при фулминантной печеночной недостаточности (острой печеночной недостаточности на фоне хронической) при неэффективности вышеуказанных мер возможно использование методов экстракорпоральной детоксикации (альбуминового диализа) (УД С) •При тяжелой, прогрессирующей, резистентной к терапии ПЭ рассматривается вопрос о ТП
Плановая терапия	<ul style="list-style-type: none"> •При тяжелой ПЭ, течение которой ухудшается в связи с потреблением белка: –Замена животных белков растительными –Альтернатива – диета со сниженным содержанием белка и обогащение рациона аминокислотами с разветвленной цепью 	<ul style="list-style-type: none"> •При возвратной ПЭ или минимальной ПЭ продолжают пероральную терапию лактулозой или рифаксимином (УД А)

Варикозное расширение вен пищевода и желудка. Пациенты с ЦП могут нуждаться в экстренной помощи по поводу кровотечений из ВРВ пищевода и желудка, а также в плановой терапии портальной гипертензии, направленной на

первичную и вторичную профилактику данных кровотечений [4,17]; Менеджмент кровотечений из ВРВ пищевода и желудка систематизирован в таблице 23.

Таблица 23. Менеджмент кровотечений из ВРВ пищевода и желудка (УД А-В)

Общие мероприятия	<ul style="list-style-type: none"> - Оценка тяжести состояния, объема обследования, госпитализация - Контроль за проходимость дыхательных путей с учетом риска аспирации при нарушении сознания и массивном кровотечении - Коррекция гемодинамических нарушений; избегать избыточного объема инфузий с учетом риска усугубления ПГ. - Коррекция гематологических нарушений (трансфузии эритроцитарной массы при уровне Hb < 70 г/л, тромбоцитарной массы – при уровне тромбоцитов < 50 000/мм³) - Коррекция коагуляционных нарушений (трансфузии свежзамороженной плазмы при МНО >1,5)
Эндоскопические / хирургические методы	<ul style="list-style-type: none"> - Экстренная эндоскопия - Эндоскопическая терапия - Эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода - Склеротерапия ВРВ желудка - Интубация зондом Блэкмора / стентирование (при неэффективности лигирования ВРВ пищевода); имеется риск осложнений. - При неэффективности терапии, неконтролируемых первичных и повторных кровотечениях из ВРВ показаны эмболизация ВРВП и желудка, TIPS или хирургические методы
Неотложная фармакотерапия	<ul style="list-style-type: none"> - терлипессин 1000 мкг в/венно каждые 4-6 часов до остановки кровотечения или соматостатин (250 мкг болюс + 250-500 мкг/ч в/в инфузии в течение 3-5 дней) или октреотид (50 мкг болюс + 50 мкг/ч в/в инфузии в течение 3-5 дней) - Ингибиторы протонной помпы в/венно (пантопразол 80 мг/сутки или эзомепразол 40 мг/сутки с последующим переводом на пероральный прием) - Другие гемостатические препараты по показаниям: <p>При легкой степени кровотечения используют:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Менадион 0,2-0,5 мл (2-5мг) 1% раствора в/в или в/м в первые три дня. <p>При средней степени:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Аминокапроновая кислота 100 мл в/в капельно, не более 3-х суток. 2. Свежзамороженная плазма 10-15 мл/кг в/в один раз в сутки под контролем коагулограммы и Д-димера. <p>При тяжелой степени:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Транексамовая кислота в/в капельно 5-10 мл (250-500 мг) в 200 мл раствора натрия хлорида 0,9% 2 раза в сутки или в/м 2 мл 3 раза в сутки, затем внутрь 250-500 мг x 3 раза в сутки в течение 5 дней. 2. Концентрат протромбинового комплекса. Препарат плазменных факторов (II, VII, IX, X) свертывания крови, протеин С человеческий, протеин S-доза зависит от МНО. Однократная доза не должна превышать 3000 МЕ 3. Концентрат фибриногена, расчет дозы: доза (мг/кг) = целевой уровень фибриногена (г/л) - измеренный уровень (г/л) / 0,018 (г/л на мг/кг массы тела).
Профилактика и лечение осложнений	<ul style="list-style-type: none"> - Ревизия терапии - Отмена антикоагулянтов, дезагрегантов - Отмена НПВП, других препаратов, снижающих почечный кровоток, а также препаратов, обладающих нефротоксичностью

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Антибактериальная терапия (чаще рекомендуется цефтриаксон 1-2 г/сутки или другой цефалоспорин) - Коррекция метаболических и электролитных нарушений - Коррекция анемического синдрома - Назогастральный зонд, своевременная интубация (по показаниям) в целях профилактики аспирации желудочного содержимого - Очистительные клизмы |
|---|

Плановая терапия портальной гипертензии у пациентов с ВРВ заключается в выполнении эндоскопического лигирования, проводимого согласно соответствующим протоколам (при пищеводной локализации вариксов), в комбинации с назначением β -блокаторов.

При использовании β -блокаторов следует руководствоваться следующими положениями (1 А-В):

- β -блокаторы назначаются при сформировавшихся ВРВ. Использование β -блокаторов с целью профилактики образования ВРВ не эффективно;
- В качестве препаратов выбора используются неселективные β -блокаторы (пропранолол) или кардиоселективные β -блокаторы (карведилол);
- Лечение начинают с низких доз, с их последующим постепенным увеличением до целевого снижения частоты сердечных сокращений на 25%, но не менее 55 ударов в минуту (в среднем до 55-60 ударов в минуту);
- Пропранолол назначается в начальной дозе 10-20 мг в сутки с дальнейшим титрованием дозы до достижения целевого значения ЧСС ударов в минуту; при этом в некоторых случаях суточная доза может превышать 60 мг/сутки; Карведилол назначается в начальной дозе 6,25 мг в сутки с дальнейшим титрованием дозы до 25 мг в сутки;
- Около 30% пациентов не отвечают на терапию β -блокаторами, несмотря на адекватные дозы. Эта категория пациентов может быть выявлена только при использовании инвазивных методов определения градиента печеночного венозного давления;
- При назначении β -блокаторов учитывают противопоказания, указанные в инструкции, а также ряд специфических предосторожностей, касающихся ЦП. В частности, β -блокаторы противопоказаны пациентам со СБП и небезопасны (особенно кардиоселективные) при декомпенсированном ЦП. Кроме того, использование β -блокаторов ассоциируется с рядом побочных явлений (например, гипотонией, блокадами сердца, слабостью, импотенцией), что может повлиять на приверженность пациентов к лечению.

Помимо ВРВ, портальная гипертензия у пациентов с ЦП может проявляться портальной гипертензивной гастропатией, которую необходимо отличать от гастрита антрального отдела желудка. Лечение ПГГ так же, как и в случае ВРВ, предусматривает назначение β -блокаторов с целью предотвращения кровотечения и его рецидива (1 А), а при их неэффективности – установку TIPS (4D).

Гепаторенальный синдром. Менеджмент ГРС предусматривает общие меры и базисную терапию. Общие меры при ГРС:

- госпитализация, наблюдение в отделении интенсивной терапии (УД А);
- парацентез при напряженном асците (УД А);

- отмена диуретиков (спиронолактон, фуросемид) (УД А);
- отмена бета-блокаторов (УД В).

Базисная терапия в зависимости от типа ГРС представлена в таблице 24.

Таблица 24. Базисная терапия ГРС (УД А-В) [17];

Тип ГРС	Фармакотерапия	Немедикаментозная терапия
1 тип	<p>Первая линия терапии - Терлипрессин (1 мг каждые 4-6 часов в/вено болюсно) в сочетании с инфузиями Альбумина (УД А1);</p> <p>-Эффективность терапии - снижение креатинина менее 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл);</p> <p>-В случаях, когда креатинин сыворотки не уменьшается на 25% после 3-х дней терапии, доза Терлипрессина должна быть увеличена ступенчато до максимальной – 4 мг каждые 4 часа;</p> <p>-При отсутствии динамики - лечение должно быть прекращено после 14 дней;</p> <p>-Рецидив ГРС после прекращения терапии Терлипрессинотом отмечается редко. Лечение Терлипрессинотом должно быть возобновлено по указанной схеме и часто является успешным;</p> <p>-Необходим мониторинг побочных эффектов: ИБС, аритмии (ЭКГ);</p> <p>Альтернативная терапия - Норадреналин или Мидодрин в сочетании с Октреотидом и Альбумином (УД В).</p>	<p>TIPS может улучшить функцию почек у некоторых пациентов, хотя нет достаточного количества данных для рекомендации использования TIPS у пациентов с 1 типом ГРС;</p> <p>Заместительная почечная терапия может быть полезной у пациентов, не реагирующих на терапию сосудосуживающими препаратами.</p> <p>Есть ограниченные данные о системах искусственной поддержки печени, необходимы дальнейшие исследования до их использования в клинической практике (УД В);</p> <p>ТП – лучшая терапия ГРС 1 и 2-типов. Лечение ГРС до ТП улучшает ее исход.</p>
2 тип	<p>Терлипрессин в сочетании с инфузиями альбумина 20% (УД В1) (эффективность в 60-70% случаев).</p>	ТП

При определении показаний и планировании ТП у пациентов с ГРС рекомендуются следующие положения:

- ТП – наилучший метод лечения декомпенсированного заболевания печени с ГРС (УД А);
- ГРС должен быть, по возможности, купирован перед ТП, так как это может улучшить выживаемость (УД А); У пациентов с ГРС, ответивших на терапию вазопрессорами, следует рассматривать проведение ТП;
- у пациентов с ГРС, не ответивших на терапию вазопрессорами, и нуждающихся в поддержании почечной функции (заместительной почечной терапии) свыше 12 недель, следует рассматривать проведение ТП с трансплантацией почек (УД В).

Профилактика ГРС предусматривает:

- инфузии альбумина у пациентов с СБП (УД А);

Назначение норфлоксацина пациентам с ЦП и эпизодами СПБ в анамнезе (УД В).

Тромбоз воротной вены.

Лечебная стратегия включает терапию антикоагулянтами и наложение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS).



Рисунок 2. Алгоритм клинического менеджмента неопухолевого тромбоза портальной вены Management of Non-tumoral Portal Vein Thrombosis in Patients with Cirrhosis. Jonathan G. Stine, Patrick G. Northup. Digestive Diseases and Sciences <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5427-3>

- У пациентов с окклюзионным/неокклюзионным тромбозом ствола или обеих ветвей портальной вены, расширением или тромбом в верхней брыжеечной вене, наличием симптомов, связанных с тромбозом портальной вены показана АК терапия или TIPS;
- У кандидатов на трансплантацию печени при прогрессирующем ТВВ, без эффекта АК терапии, рекомендуется обсуждение возможности проведения TIPS (II-2; 1);
- До назначения АК необходимо провести оценку риска развития кровотечения, соотношение риск/польза от назначения терапии АК (см. рис.2);
- До терапии АК всем пациентам проводится ЭГДС. При обнаружении средне/больших ВРВ и/или стигм высокого риска кровотечения, в целях профилактики кровотечения используются β -блокаторы (пропранолол или

карведилол), возможно проведение эндоскопического лигирования ВРВП. При повторяющихся эпизодах кровотечения из ВРВ показано хирургическое лечение (TIPS, шунтирующие операции, спленэктомия, ТП).

- Пациентам с восходящим тромбозом брыжеечной вены, в анамнезе которых предполагается кишечная ишемия или кандидатов на ТП, рекомендуется рассматривать вопрос о пожизненной терапии АК (III; 1);
- При рецидивирующем ТВВ возможно пролонгирование терапии АК на несколько месяцев, а у кандидатов на ТП до ее пересадки (II-2; 1);
- АК терапию проводят низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия 0,5-1 мг/кг 1-2 раза в сутки п/кожно или надропарин кальция 0,3-0,4 мл п/кожно 1-2 раза в сутки, фондапаринукс в фиксированной дозе п/кожно 1 раз в сутки) или антагонистами витамина К (варфарин с титрованием дозы до достижения МНО 2-2,5) (III; 1). При длительной АК терапии возможно применение прямых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан, апиксабан, дабигатран), однако их назначение следует избегать при ЦП класса В и С по СТР.

Гепато-пульмональный синдром: при гипоксемии в покое – оксигенотерапия, антибиотикотерапия для подавления эндотоксин-индуцированного выброса цитокинов. TIPS позволяет улучшить краткосрочный прогноз при ГПС, при прогрессирующей и рефрактерной гипоксемии необходима ТП. Тяжелая гипоксемия является неблагоприятным фактором посттрансплантационной выживаемости и относительным противопоказанием к пересадке.

Гепатоцеллюлярная карцинома. Скрининг на ГЦК (УЗИ ОБП и определение АФП) проводится у пациентов с ЦП вирусной этиологии каждые 3 месяца, с ЦП невирусной этиологии – каждые 6 месяцев. Менеджмент ГЦК согласно соответствующему протоколу и, в зависимости от стадии, предусматривает использование хирургических методов (резекция или ТП), локальных интервенций (радиочастотная абляция, трансартериальная химиоэмболизация, радиоэмболизация), таргетной терапии (сорафениб) и симптоматической терапии.

5.4 Хирургическое вмешательство:

- хирургическое лечение желудочно-кишечного кровотечения (табл 23);
- при отсутствии эффекта от фармакотерапии и интервенционных методов лечения (парциальная эмболизация селезеночной артерии) в случаях гиперспленизма у пациентов с ЦП рекомендована спленэктомия;
- резекция печени (при ГЦК): рекомендуется проводить при одиночной ГЦК любого размера. В частности, при опухолях >2 см, когда функция печени сохранена (компенсированный цирроз, класс А по Child-Pugh) и при достаточном объеме оставшейся печени [43];
- трансплантация печени: показана при терминальных стадиях заболеваний печени; продвинутых стадиях цирроза печени (классы В и С по Child-Pugh); является опцией первой линии для пациентов с ГЦК в рамках Миланских критериев (Mazzaferro et al., 1996). Для успешности трансплантации печени при ГЦК оценивается диаметр опухоли: одна опухоль диаметром не больше 5 см,

либо до 3 опухолей диаметром не более 3 см каждая, без сосудистой инвазии [43].

5.5 Дальнейшее ведение

- Бессолевая диета (ограничение пищевой соли до 2 г/сутки);
- Ежедневный контроль АД и ЧСС у всех пациентов, веса, диуреза, окружности живота и температуры у пациентов с асцитом в анамнезе;
- Регулярно (каждые 1-6 месяцев в зависимости от тяжести состояния) - консультация гепатолога с обновлением информации о приоритетности данного пациента согласно листу ожидания трансплантации печени (контроль МНО, общего билирубина, альбумина, натрия и креатинина в динамике);
- УЗИ ОБП и АФП сыворотки крови у всех пациентов с ЦП через каждые 6 месяцев, если не оговорен иной интервал в отдельных случаях, с целью профилактики ГЦК;
- ЭГДС с оценкой ВРВП каждые 12 месяцев, или чаще при наличии показаний;
- Скрининг ТВВ с помощью доплерографического исследования сосудов печени и селезенки показан всем пациентам с ЦП не реже чем каждые шесть месяцев, а пациентам, находящимся в списке ожидания для ТП - каждые 3 месяца.

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе

- снижение частоты развития осложнений ЦП и ГЦК;
- достижение компенсации состояния;
- повышение выживаемости.

6. Организационные аспекты протокола:

6.1 Список разработчиков протокола:

1) Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – доктор медицинских наук, профессор «Национальный научный онкологический центр», главный внештатный гастроэнтеролог/гепатолог МЗ РК, главный внештатный гастроэнтеролог/гепатолог Управление общественного здравоохранения города Нур-Султан, президент ассоциации гастроэнтерологов/гепатологов и трансплантологов «GHTG», член EASL, IAP.

2) Отунбаева Джамал Исаковна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»

3) Есмембетов Кахарман Избасарович – кандидат медицинских наук, вице-президент ассоциации «GHTG» по науке, гастроэнтеролог/гепатолог клиники гастроэнтерологии, заболеваний обмена веществ и интенсивной медицины, Университетская Клиника Ахен, г.Ахен, Германия.

4) Ларюшина Елена Михайловна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, НАО «Медицинский университет Караганды», заведующая кафедрой внутренних болезней №2.

5) Сатликова Наталья Владимировна – РГП «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, врач гастроэнтеролог/гепатолог, секретарь ассоциации «GHTG».

6) Батырбеков Канат Умирзакович – PhD, «Национальный научный онкологический центр» заведующий центром экспертной эндоскопии, Президент ОО «Казахское Эндоскопическое Общество».

7) Спатаев Жанат Сейтбатталович – «Национальный научный онкологический центр» заведующий отделением гепатобилиарной хирургии и трансплантации печени, главный внештатный трансплантолог Управление общественного здравоохранения города Нур-Султан, вице-президент ассоциации «GHTG» по трансплантации печени, врач хирург высшей категории.

8) Рахимбекова Гульнар Аяпбековна – доктор медицинских наук, НАО «Медицинский университет Астана», профессор кафедры внутренних болезней №2, врач гематолог высшей категории.

9) Умбетжанов Ерлан Урумбаевич – «Национальный научный онкологический центр» заведующий центром реанимации и интенсивной терапии, врач анестезиолог/реаниматолог высшей категории.

10) Тен Ирина Эдуардовна – «Национальный научный онкологический центр», врач рентген-хирург.

11) Ахмадьяр Нуржамал Садыровна – доктор медицинских наук, НАО «Медицинский университет Астана», заведующая кафедрой клинической фармакологии, врач клинический фармаколог высшей категории.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензент: Пальгова Людмила Константиновна – доктор медицинских наук, профессор, выполняющий лечебную работу научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких технологий федерального государственного бюджетного образовательного центра «Санкт-Петербургский государственный университет». Санкт-Петербург, Россия.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1) EASL Clinical Practice Guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Journal of Hepatology, 2010 vol. 53 j 397–417.

2) Юджин Р. Шифф, МайклФ. Соррел, УиллисС.Мэддрей. Болезни печени поШиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени// –М.: Изд «ГЭОТАР- Медиа», 2012.

3) Мехтиев С.Н. Портальная гипертензия – современное понимание проблемы. Гепатологический форум. 2008. №1, с. 11-15.

- 4) Portal hypertensiv bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, management: 2016 Practice Gaigance by the American Association for the study of the liver diseases. *Hepatology*, vol 65, 1, 2017, p 310-342.
- 5) Bernardi M., Moreau L., Angeli P. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis. *J Hepatology* 2015, 63:1272-1284.
- 6) Rimola A, García-Tsao G, Navasa M et all. Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Consensus Document. International Ascites Club *J Hepatol.* 2000 Jan; 32(1):142-53. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80201-9.
- 7) M Gravito-Soares, E Gravito-Soares, S Lopes, G Ribeiro, P Figueiredo. Spontaneous fungal peritonitis: a rare but severe complication of liver cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2017, 29 (9), p.1010-1016.
- 8) Гастроэнтерология. Руководство под редакцией академика РАМН В.Т.Ивашкина, канд. мед.наук Т.Л.Лапиной –М.: Изд «ГЭОТАР-Медиа», 2008, с. 657-676.
- 9) EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 2014 Feb; 60(2):392-420.
- 10) Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2011 Jul; 54(1):328-43.
- 11) EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012 Mar; 56(3):671-85.
- 12) Hepatic Encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guidline by the AASLD and EASL. *Hepatology*, vol 60, 2, 2014, p 715 - 733.
- 13) Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Roberto de Franchis, on behalf of the Baveno VI Faculty. *Journal of Hepatology*, 2015 vol. 63: 743–752.
- 14) Salemo F., Gerbes A. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007, 56, p 1310 – 1318.
- 15) Бакулин И.Г., Варламичева А.А. Гепаторенальный синдром: практические рекомендации по диагностике и лечению. Альманах клинической медицины. 2014, № 13, с 23-31.
- 16) EASL.Clinical Practice Guidelines: management of Hepatitis C virus infection *J. of Hepatology*, 2011, 55, p 245 – 264.
- 17) EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *JOURNAL OF HEPATOLOGY*, 2018 vol. 69 p. 406–460.
- 18) Yong L., Daimining F. Hepato-pulmonary syndrome. *Digestiv diseases and Sciences*, 2015.
- 19) Stine JG, Wang J, Shah PM, et al. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: a matched case-control study. *Liver Int.* 2017; 38:94–101.
- 20) EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver., *J Hepatol.* 2016 Jan; 64(1):179-202. doi: 10.1016
- 21) Hung HC, Lee JC, Cheng CH, et al. Protein S for Portal Vein Thrombosis in

- Cirrhotic Patients Waiting for Liver Transplantation. *J Clin Med.* 2020 Apr 20;9(4). pii: E1181. doi: 10.3390/jcm9041181.
- 22) Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation.* 2000; 69:1873–1881.
 - 23) EASL.Clinical Practice Guidelines. Recommendation on treatment of hepatitis C *JOURNAL OF HEPATOLOGY*, 2018 vol. 69, p.461 – 511.
 - 24) AASLD – IDSA –Recommendation for testing, managing and treatment hepatitis C virus infection. *Clin.Inf.Diseases* 2018, p 1477-1492.
 - 25) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200683/>
 - 26) Lisman T., Bongers T.N., Adelmeijer J. Et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology.*2006; 44:53-61.
 - 27) Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28:233-251.
 - 28) Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981; 282:263-266.
 - 29) Coltorti M, Del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, Gallo C, Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23:42-48.
 - 30) Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2:785-790.
 - 31) Benvegnou L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53:744-749.
 - 32) Amodio P, Pellegrini A, Ubiali E, Mathy I, Piccolo FD, Orsato R et al. The EEG assessment of low-grade hepatic encephalopathy: comparison of an artificial neural network-expert system (ANNES) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:2243-2251.
 - 33) EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. of Hepatology* 2017, vol 67, p370-398.
 - 34) Simplified HCV Treatment Algorithm for Treatment-Naive Adults With Compensated Cirrhosis. Updated: December 10, 2019 © 2019 American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. Available at: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCV-Guidance_TxN-Simplified-Tx-Comp-Cirr_c.pdf assessed 11.06.2020.
 - 35) Павлов Ч.С., Дамулин В.Д., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. *РЖГГК* 2016, 1, с 44-53
 - 36) Лечение осложнений цирроза печени. Методические рекомендации под редакцией академика РАМН, проф. Ивашкина В.Т., М. 2009г
 - 37) EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of Hepatology* 2018 vol. xxx j xxx–xxx.
 - 38) KASL CPG for liver cirrhosis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2020 April;26(2):83-127.

doi:10.3350/cmh2019.0010n.Epub 2020 Jan 10.

39) EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2017 vol. 67: 187, 188, 238-240.

40) Stewart C.A., Menon K.V.N., Kamath P.S. Hepatic encephalopathy — diagnosis and management. In: Neurological Therapeutics Principles and Practice. Second ed. Vol. 2. Ed. by J.H.Noseworthy. Ch. 119. Abingdon: Informa Healthcare; 2006. P. 1432-40.

41) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology 2015 vol. 63(4): 971–1004. DOI:10.1016/j.jhep.2015.06.030

42) Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases, <https://doi.org/10.1002/hep.31065>

43) EASL CPG HCC. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 182–236; doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019