

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «10» декабря 2015 года
Протокол № 19

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ У ВЗРОСЛЫХ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Цирроз печени у взрослых.

2. Код протокола:

3. 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 холестазом

K71.1 Токсическое поражение печени с печеночным некрозом

K71.2 Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита

K71.3-71.5 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического гепатита

K71.7 Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени

K72 Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках

K72.0 Острая и подострая печеночная недостаточность

K73 Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках

K74 Фиброз и цирроз печени

K74.0 Фиброз печени

K74.1 Склероз печени

K74.3 Первичный билиарный цирроз

K74.4 Вторичный билиарный цирроз

K74.5 Билиарный цирроз неуточненный

K75 Другие воспалительные болезни печени

K75.2 Неспецифический реактивный гепатит

K75.3 Гранулематозный гепатит, не классифицированный в других рубриках

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

К76.9 Другие уточненные болезни печени

4.Сокращения, используемые в протоколе:

АЖ	–	асцитическая жидкость;
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза;
анти-LKM ₁	–	антитела печеночно-почечным микросомам
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время,
ВРВП	–	варикозное расширение вен пищевода;
ГГТП	–	гаммаглутамилтранспептидаза;
ГПС	–	гепатопульмональный синдром;
ГРС	–	гепаторенальный синдром;
ГЦК	–	гепатоцеллюлярная карцинома;
КНФ	–	Казахстанский национальный формуляр;
КТ	–	компьютерная томография;
ЛС	–	лекарственные средства;
МВА	–	микроволновая абляция;
МРТ	–	магнитнорезонансная томография;
НПВС	–	нестероидные противовоспалительные средства;
ОАК	–	общий анализ крови;
ОАМ	–	общий анализ мочи;
ОЖСС	–	общая железосвязывающая способность;
ОПН	–	острая почечная недостаточность;
ПМЯЛ	–	полиморфноядерные лейкоциты;
ПТИ	–	протромбиновый индекс;
ПЭ;	–	печеночная энцефалопатия;
РЧА	–	радиочастотная абляция;
СН	–	сердечная недостаточность;
T ₄ свободный	–	тироксин свободный;
ТП	–	Трансплантация печени;
ТТГ	–	тиреотропный гормон;
УДХК	–	урсодезоксихолевая кислота;
УЗИ	–	ультразвуковое исследование;
ФПН	–	фульминантная печеночная энцефалопатия;
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность;
ХЭПА	–	химиоэмболизация печеночной артерии;
ЦП	–	цирроз печени;
ЩФ	–	щелочная фосфатаза;

ЭКГ	–	электрокардиограмма;
ЭГДС	–	эзофагогастродуоденоскопия;
ЭхоКГ	–	эхокардиография;
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).

5. Дата разработки протокола: 2013 год.

Дата пересмотра протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

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

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ*

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

8. Определение:

Цирроз печени (ЦП) – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов регенерации. ЦП представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени (определение ВОЗ).

9. Клиническая классификация цирроза печени основана на указании:

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

Клиническая классификация причин развития фиброза и цирроза печени («Болезни печени по Шиффу», Юджин Р. и соавт., 2012г.) указана в Таблице 2.

Таблица 2. Причины развития фиброза и цирроза печени

Пресинуoidalный фиброз	Паренхиматозный фиброз	Постсинуoidalный фиброз
Шистосомоз Идиопатический портальный фиброз	Лекарственные препараты и токсины: Алкоголь Метотрексат Изониазид Витамин А Амiodарон Пергексиллин α-Метилдопа Оксифенисатин	Синдром синусoidalной обструкции (Венооклюзионные заболевания)
	Инфекционные 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, н-р) Муковисцидоз Билиарная атрезия / неонатальный гепатит Врожденные билиарные кисты	
	Идиопатические / смешанные: Неалкогольный стеатогепатит Индийский детский цирроз Гранулематозное поражение Поликистоз печени	

Для оценки состояния компенсации больных циррозом печени применяется классификация по Child-Turcotte-Pugh (Таблицы 3, 4).

Таблица 3. Классификация тяжести цирроза печени по Child- Turcotte-Pugh

Показатель	Баллы		
	1	2	3
асцит	нет	небольшой	умеренный/большой

энцефалопатия	нет	небольшая/умеренная	умеренная/выраженная
уровень билирубина, мг/дл	<2,0	2 - 3	>3,0
уровень альбумина, г/дл	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
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 4. Балльная оценка класса тяжести по Child- Turcotte-Pugh

Общее количество баллов	Класс
5-6	A
7-9	B
10 -15	C

Индекс MELD определяется с целью оценки прогноза смертности пациента и рассчитывается по следующей формуле:

$MELD = 10 \times (0,957Ln(\text{уровень креатинина}) + 0,378Ln(\text{уровень общего билирубина}) + 1,12(MHO) + 0,643 \times X)$, где Ln – натуральный логарифм. Имеются также on-line калькуляторы.

Осложнения ЦП:

- асцит;
- спонтанный бактериальный перитонит (СБП);
- печеночная энцефалопатия (ПЭ);
- варикозное расширение вен пищевода (ВРВП);
- гепаторенальный синдром (ГРС);
- синдром гиперспленизма;
- тромбоз портальной (ТВВ) и селезеночной (ТСВ) вен;
- гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) (может быть условно отнесена к осложнениям ЦП, так как в большинстве случаев возникает на его фоне).

Определения и классификация осложнений ЦП:

Асцит – скопление свободной жидкости в брюшной полости. В таблице 5 приведена классификация асцита по шкале оценки IAC (International Ascites Club, 2003).

Таблица 5. 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

- **Спонтанный бактериальный перитонит (СБП)** – инфекция асцитической жидкости без первичного очага. Характеризуется нейтрофилезом асцитической

жидкости (свыше 250/мм³) и положительным результатом бактериального посева. СПБ чаще диагностируется на поздней стадия ЦП и может сочетаться со спонтанной бактериальной эмпиемой плевры.

- **Печеночная энцефалопатия (ПЭ)** -спектр потенциально обратимых нейropsychических изменений у пациентов с дисфункциями печени. ПЭ диагностируется на совокупности следующих данных:
 - Характерные клинические проявления:
 - Расстройства сна (инсомния, гиперсомния) (предшествуют явным неврологическим симптомам);
 - Брадикинезия;
 - Астериксис;
 - Повышенные глубокие сухожильные рефлексy;
 - Очаговая неврологическая симптоматика (чаще гемиплегия);
 - Положительные психометрические тесты;
 - Нарушения сознания;
 - наличие заболевания печени и его проявления;
 - наличие провоцирующих факторов (Таблица 6);
 - лабораторные данные;
 - психометрические тесты;
 - электрофизиологические тесты;
 - радиографические исследования;
 - исключение других причин энцефалопатии.

Таблица 6. Провоцирующие факторы ПЭ

Лекарства / токсины	<ul style="list-style-type: none"> • Бензодиазепины • Наркотики • Алкоголь
↑продукция (катаболизм), абсорбция или поступление NH ₃ в головной мозг	<ul style="list-style-type: none"> • Избыточное потребление белка с пищей • ЖК-кровотечение • Инфекции • Электролитные нарушения (гипокалиемия) • Запор • Метаболический алкалоз
Дегидратация	<ul style="list-style-type: none"> • Рвота • Диарея • Кровотечение • Назначение диуретиков • Парацентез в больших объемах
Портосистемное шунтирование	<ul style="list-style-type: none"> • Шунтирующие операции (30-70%) • Спонтанные шунты
Сосудистая окклюзия и ГЦК	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоз воротной вены • Тромбоз печеночной вены

- Классификация ПЭ представлена в таблицах 7,8,9.

Таблица 7. Классификация ПЭ

Тип	Номенклатура	Категория	Раздел
А (Acute)	ПЭ, ассоциированная с острой печеночной недостаточностью		
В (Bypass)	ПЭ, ассоциированная с портосистемным шунтированием без печеночно-клеточной патологии		
С (Cirrhosis)	ПЭ, ассоциированная с ЦП и ПГТ /или системным шунтированием	Эпизодическая ПЭ	Спровоцированная
			Спонтанная
			Возвратная
		Персистирующая ПЭ	Легкая
			Тяжелая
Минимальная ПЭ	Зависящая от лечения		

Таблица 8. Стадии ПЭ (критерии West-Haven)

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
0	Не изменено	↓ внимания и памяти (при целенаправленном исследовании)	Не изменено	↑ время выполнения психометрических функций
I	Дезориентация. Нарушение ритма сна и бодрствования	↓ способности к логическому мышлению, вниманию, счету	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия
II	Летаргия	Дезориентация во времени, ↓↓ способности к счету	Апатия / агрессия, неадекватные реакции на внешние раздражители	Астериксис, выраженная дизартрия, гипертонус
III	Сопор	Дезориентация в пространстве. Амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис, нистагм, ригидность
IV	Кома	---	---	Атония, арефлексия, отсутствие реакции на боль

Таблица 9. Шкала комы Glasgow

Функциональные	Характер реакций	Баллы
----------------	------------------	-------

пробы		
Открывание глаз	Спонтанное открывание	4
	В ответ на словесный приказ	3
	В ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствует	1
Двигательная активность	Целенаправленная в ответ на словесный приказ	6
	Целенаправленная в ответ на болевое раздражение, «отдергивание конечностей»	5
	Нецеленаправленная в ответ на болевое раздражение «отдергивание со сгибанием конечностей»	4
	Патологические тонические сгибательные движения в ответ на болевое раздражение	3
	Патологические разгибательные движения в ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствие двигательной реакции на болевое раздражение	1
Словесные ответы	Сохранность ориентировки, быстрые правильные ответы	5
	Спутанная речь	4
	Отдельные невнятные слова, неадекватные ответы	3
	Нечленораздельные звуки	2
	Отсутствие речи	1

- **Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП)** –сформированные портосистемные коллатерали, которые связывают портальное венозное и системное венозное кровообращение [1]. Корреляции между наличием ВРВП и тяжестью заболевания печени указаны в Таблице 9.

Таблица 10. Корреляция между наличием ВРВП и тяжестью заболевания печени

Класс тяжести ЦП	Наличие ВРВ, %
пациенты класса А по шкале Чайлд – Пью	в 40% случаев имеются ВРВП
пациенты класса С по шкале Чайлд – Пью	в 85% случаев имеются ВРВП

В клинической практике может использоваться эндоскопическая классификация ВРВП по К.-Ж. Raquet (1983 г.) (Таблица 10).

Таблица 11. Эндоскопическая классификация ВРВП по К. - Ж. Raquet

1 степень	Единичные эктазии вен (верифицируются эндоскопически, но не определяются рентгенологически).
2 степень	Единичные, хорошо отграниченные стволы вен, преимущественно в нижней трети пищевода, которые при инсуффляции воздуха отчетливо выражены. Просвет пищевода не сужен, слизистая пищевода над расширенными венами не истончена.
3 степень	Просвет пищевода сужен за счет выбухания ВРВ, в нижней и средней третях пищевода, которые частично спадаются при инсуффляции воздуха. На верхушках ВРВ определяются единичные красные маркеры или ангиоэктазии.
4 степень	В просвете пищевода — множественные варикозные узлы, не спадающиеся при сильной инсуффляции воздухом. Слизистая оболочка над венами истончена. На верхушках вариксов определяются множественные эрозии и/или ангиоэктазии.

В соответствии с классификацией, приводимой в клинических рекомендациях AASLD, ВРВ подразделяются на малые, средние и крупные. Японское научное общество по изучению портальной гипертензии (JSPH) классифицирует ВРВ по форме, локализации, цвету и наличию красных знаков (Таблица 11).

Таблица 12. Классификация ВРВ (JSPH, 1991)

Категории		Интерпретация
Форма (F)	F0	ВРВ отсутствуют
	F1	Прямые ВРВ малого калибра, расправляющиеся при инфуляции
	F2	Извитые / в виде бусин ВРВ среднего калибра, занимающие менее трети просвета, не расправляющиеся при инфуляции
	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 кардио 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	ВРВ белого цвета
	Cb	ВРВ 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

Гепаторенальный синдром (ГРС) характеризуется развитием преренальной почечной недостаточности на фоне декомпенсированного цирроза печени с асцитом при отсутствии других причин патологии почек. Диагностические критерии ГРС следующие (International ascites club, 2007):

- хроническое или острое заболевание печени с тяжелой печеночной недостаточностью и с портальной гипертензией;
- креатинин плазмы >133 мкмоль/л, прогрессивное повышение в течение дней и недель;
- отсутствие других причин ОПН (шок, бактериальная инфекция, недавний прием нефротоксических ЛС, отсутствие УЗ-признаков обструкции или паренхиматозного заболевания почек);
- количество эритроцитов в моче < 50 в п/зр (при отсутствии мочевого катетера);
- протеинурия <500 мг/сутки;

- отсутствие улучшения функции почек после в/в введения альбумина (1 г/кг/сутки – до 100 г/сутки) как минимум на протяжении 2 суток и отмены диуретиков.

Классификация ГРС по типам представлена в Таблице 13.

Таблица 13. Классификация ГРС

Тип	Клинико-диагностические критерии
I	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелое течение • 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

- **Гиперспленизм** - гематологический синдром, характеризующийся снижением количества форменных элементов крови (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) у больных с заболеваниями печени, как правило, на фоне спленомегалии.
- **Тромбоз воротной (ТВВ) и селезеночной (ТСВ) вен** – процесс образования тромба вплоть до полной окклюзии просвета воротной или селезеночной вены. Возможен также тромбоз обоих сосудов.
- **Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)** – первичная злокачественная опухоль из гепатоцитов. Классификация ГЦК представлена в соответствующем протоколе диагностики и лечения.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации

10.1. Показания для плановой госпитализации:

- определение тяжести и этиологии поражения печени (включая выполнение биопсии);
- коррекция декомпенсированного 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;
- обследование при подготовке к трансплантации печени.

10.2. Показания к экстренной госпитализации:

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

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий.

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК с определением уровня тромбоцитов;
- ОАМ;
- Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, альбумин, сывороточное железо, общий холестерин, креатинин, глюкоза, натрий, калий, ферритин, церулоплазмин);
- Коагулограмма (МНО, ПВ);
- ANA; АМА;
- Альфа-фетопротеин (АФП);
- Маркеры гепатитов В, С, D: HBsAg; анти-HCV; анти-HDV;
- При выявлении маркеров ВГ: соответствующие вирусологические исследования: ПЦР: HCV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – качественный анализ; HDV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – определение вирусной нагрузки; HCV-РНК – определение вирусной нагрузки; определение генотипа HCV; HDV-РНК – определение вирусной нагрузки;
- Маркер ВИЧ;
- Определение группы крови;
- Определение резус-фактора;
- ЭКГ;
- УЗ-исследование органов брюшной полости;
- ЭГДС;
- Тест связывания чисел.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- средний объем эритроцитов (с целью дифференциальной диагностики алкогольного поражения печени);
- среднее содержание гемоглобина в эритроците (с целью дифференциальной диагностики анемий);
- кал на скрытую кровь;
- электрофорез белков (гамма-глобулин);
- биохимический анализ крови (общий белок, ОЖСС, аммиак крови, мочевины);
- коагулограмма (ПТИ, АЧТВ, фибриноген, Д-димер);
- определение маркеров гепатита В: HBeAg, анти-HBcorIgM, анти-HBcorIgG, анти-HBs, анти-HBe;
- A₁-антитрипсин;
- иммуноглобулин G;
- иммуноглобулин A;
- иммуноглобулин M;

- иммуноглобулин Е;
- антитела к двуспиральной ДНК;
- антитела к гладкой мускулатуре;
- антитела печеночно-почечным микросомам анти-ДЛБ₁;
- гормоны щитовидной железы: Т4 свободный, ТТГ, антитела к тиреоидной пероксидазе;
- содержание криоглобулинов;
- доплерографическое исследование сосудов печени и селезенки;
- КТ или МРТ органов брюшной полости с в/в контрастным усилением;
- УЗИ органов малого таза;
- ЭхоКГ;
- непрямая эластография печени.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК с определением уровня тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, сывороточный альбумин, сывороточное железо, общий холестерин, креатинин, глюкоза, ферритин; концентрация в сыворотке крови натрия/калия);
- Коагулология: (ПВ, МНО);
- Альфа-фетопроtein (АФП);
- Определение маркеров гепатита В, С, D: HBsAg, HBeAg, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, анти-HBs, анти-HBe; анти-HCV; анти-HDV*;
- При выявлении маркеров ВГ: соответствующие вирусологические исследования: ПЦР: HCV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – качественный анализ; HDV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – определение вирусной нагрузки; HCV-РНК – определение вирусной нагрузки; определение генотипа HCV; HDV-РНК – определение вирусной нагрузки;
- Определение группы крови;
- Определение резус-фактора;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости;
- Допплерографическое исследование сосудов печени и селезенки;
- ЭГДС;
- Тест связывания чисел;

- Парацентез абдоминальный при впервые выявленном асците у пациента с целью исследования асцитической жидкости и выявления причин асцита (УД - А).

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- Средний объем эритроцитов;
- Среднее содержание гемоглобина в эритроците;
- ОАМ; проба Нечипоренко, суточная протеинурия;
- Кал на скрытую кровь;
- Биохимический анализ крови (аммиак, общий белок, церулоплазмин, ОЖСС, мочевины);
- Электрофорез белков (гамма-глобулин);
- Коагулология: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген;
- Маркер ВИЧ;
- Иммуноглобулин G;
- Иммуноглобулин A;
- Иммуноглобулин M;
- Иммуноглобулин E;
- ANA;
- AMA;
- Антитела к двуспиральной ДНК;
- Антитела к гладкой мускулатуре;
- Анти-LKM1; анти-LC1;
- Содержание гормонов щитовидной железы: свободный Т4, ТТГ, антитела к тиреоидной пероксидазе;
- α 1-антитрипсин;
- Содержание криоглобулинов;
- СРБ, прокальцитонин (при подозрении на бактериальные инфекции)
- Исследование асцитической жидкости (клеточного состава, определение альбуминового градиента);
- Культуральные исследования перед АБТ при подозрении на инфекцию АЖ;
- Посев крови (должен проводиться у всех пациентов с подозрением на СБП) (УД–А1);
- колоноскопия;
- КТ или МРТ органов брюшной полости с в/в контрастным усилением;
- УЗ-исследование малого таза;
- КТ/МРТ органов малого таза;
- ЭхоКГ;
- Непрямая эластография печени;
- ЭЭГ;

- КТ/МРТ головного мозга (в случаях подозрения на наличие других причин энцефалопатии: субдуральной гематомы, травмы и др.);
- Парацентез диагностический;
- При обследовании по поводу планируемой трансплантации печени:
 - Определение антител класса IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр; антитела класса IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр; Вирус Эпштейна-Барр, определение ДНК (EpsteinBarrvirus, DNA) в сыворотке крови при подготовке больного к ТП;
 - Определение авидности анти-CMV IgG, антитела класса IgG к цитомегаловирусу, антитела класса IgM к цитомегаловирусу), ДНК цитомегаловируса при подготовке больного к ТП;
 - Определение антител класса IgG к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, антитела класса IgM к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, ПЦР на определение ДНК герпес-вирус человека 1 и 2 типа при подготовке больного к ТП;
 - Посев на микрофлору и определение чувствительности к расширенному спектру антимикробных препаратов из носоглотки, отделяемого половых органов (влагалища), мочи.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

12. Диагностические критерии постановки диагноза:

Клинические и инструментальные признаки внутрипеченочной портальной гипертензии, гистологические признаки ЦП.

12.1 Жалобы и анамнез:

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 (как правило, свидетельствует о печеночной недостаточности);
- увеличение живота в объёме за счёт скопившейся жидкости (может скапливаться более 10 – 15 литров), при большом её количестве создаётся картина «напряжённого асцита», выбухание пупка;
- расширение вен передней брюшной стенки в виде «головой медузы»;
- кровоточивость дёсен, носовые кровотечения, петехиальные кровоизлияния, синячки в местах инъекций вследствие нарушения синтеза факторов свёртывания крови в печени и тромбоцитопении при гиперспленизме;
- 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.

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

12.2 Физикальное обследование позволяет выявить:

- телеангиоэктазии на верхней половине туловища и лице;
- ладонная эритема;
- желтуха;
- гинекомастия;
- атрофия яичек;
- отёки ног (при асците);
- шум Крювелле – 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);
- увеличение околоушных слюнных желез (типично для пациентов, страдающих алкоголизмом);
- 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.

12.3 Лабораторные исследования.

Асцит. Если у пациента асцит выявлен впервые рекомендован абдоминальный парацентез с целью исследования асцитической жидкости и выявления причин асцита (уровень А1). При установленном диагнозе, диагностический парацентез проводится по показаниям.

Обязательное исследование асцитической жидкости включает:

1) Клеточный состав:

- количество эритроцитов (если превышает 10000/мл, то можно предполагать наличие у больного злокачественных новообразований или травматических повреждений)

- количество лейкоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) (при их увеличении более 500 и 250 клеток/мм³ соответственно, можно предполагать наличие бактериального перитонита)
- количество лимфоцитов (лимфоцитоз – признак туберкулезного перитонита или перитонеально-карциноматоза)

2) общий белок (в целях дифференциального диагноза трансудата и экссудата);

3) альбумин для расчета альбуминового градиента

- (serumalbumin-ascitesgradient, SAAG) рассчитывается по следующей формуле: *Альбуминовый градиент = альбумин сыворотки крови – альбумин АЖ*

- градиент ≥ 11 г/л свидетельствует о портальной гипертензии

- градиент < 11 г/л свидетельствует о других причинах асцита

4) Культуральные исследования (при подозрении на бактериальный перитонит).

Спонтанный бактериальный перитонит (СПБ). Лабораторные исследования, помимо общеклинических тестов, СРБ, включают также исследование асцитической жидкости. В зависимости от результатов данного исследования выделяют несколько вариантов СПБ (Таблица 14).

Таблица 14. Варианты СБП по результатам исследования АЖ

Варианты	Исследование АЖ		Возможные причины / комментарии
	Посев	ПМЯЛ/мм ³	
СБП	+	≥ 250	
Немикробный нейтрофильный	-	≥ 250	<ul style="list-style-type: none"> • Предшествующая АБТ • Технические погрешности взятия АЖ и ее культивирования • Самостоятельно разрешившийся СБП
Мономикробный не-нейтрофильный	+ (1 микроорганизм)	< 250	<ul style="list-style-type: none"> • Чаще фаза колонизации • Прогрессирует до СБП в 62-86%
Полимикробный не-нейтрофильный	+ (несколько микроорганизмов)	< 250	Повреждение кишечника во время парацентеза

Печеночная энцефалопатия. Лабораторные исследования имеют вспомогательное значение. Биохимические тесты отражают нарушения функции печени (гипогликемия, гипохолестеринемия, гипокоагуляция) и электролитный дисбаланс (чаще гипонатриемия и гипокалиемия) и позволяют исключить другие причины мозговой дисфункции. Определение аммиака также не является специфичным. Его повышение > 2 раз может встречаться при ПЭ, но не отражает

ее прогрессирование. Считается более точным определение аммиака в артериальной крови, а также измерение его постпрандиального уровня.

Варикозное расширение вен пищевода и желудка (ВРВ). Лабораторные методы диагностики имеют вспомогательное значение и, основном, ограничиваются исследованием ОАК, показателей обмена железа для оценки объема кровопотери при кровотечении из ВРВ.

Гепаторенальный синдром (ГРС).

Лабораторные методы исследования ГРС имеют основополагающее значение в диагностике и включают определение следующих тестов:

- Креатинин сыворотки крови, ОАМ (основные тесты)
- Проба Нечипоренко, суточная протеинурия (вспомогательные тесты)

Гиперспленизм. Диагностика гиперспленизма осуществляется по результатам ОАК для диагностики наличия и степени анемии, тромбоцитопении и лейкопении.

Тромбоз портальной (ТВВ) и селезеночной (ТСВ) вен. Лабораторная диагностика включает определение коагулограммы для оценки изменений показателей гемостаза, а также измерение концентрации Д-димера в крови (в первые сутки после предполагаемого тромбоза)

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Лабораторная диагностика осуществляется согласно соответствующему протоколу и включает определение альфа-фетопротеина (АФП). Данный онкомаркер обладает относительной специфичностью и обнаруживается в повышенной концентрации у 50-70% пациентов с ГЦК. АФП может быть также повышен при нормальной беременности, холангиокарциноме, метастазах колоректального рака в печень.

12.4. Инструментальные исследования.

Асцит. С целью диагностики асцита основным методом является УЗ-исследование брюшной полости.

К дополнительным (дифференциальным) методам относятся:

- УЗИ органов малого таза: выявление образований;
- КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием: выявление образований печени, поджелудочной железы почек;
- КТ/МРТ малого таза: выявление образований яичников или простаты.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ). Наиболее доступными являются психометрические тесты (нарушения почерка, тесты связи чисел и букв). С целью оценки ПЭ рабочей группой 11 Всемирного конгресса гастроэнтерологов тест был рекомендован тест связи чисел (NCT, Number Connection Test) или тест Рейтана, интерпретация которого представлена в Таблице 15. Недостатками данного теста

являются его приемлемость для оценки умеренно выраженной ПЭ, временные затраты и неспецифичность.

Таблица №15. Интерпретация результатов теста связи чисел

Стадия ПЭ	Время теста, сек.	Баллы
отсутствует	< 40	0
латентная	41-60	1
I, I-II	61-90	2
II	91-120	3
II-III	>120	4

Методы инструментальной диагностики ПЭ относятся к дополнительным и включают:

- Электрофизиологические тесты ПЭ: 2-стороннее синхронное снижение частоты, затем уменьшения амплитуды волн, затем - появление трехфазных потенциалов (ПЭ III) исчезновение нормального α -ритма;
- Оценку критической частоты мельканий. Метод основан на том, что изменения ретинальных глиальных клеток аналогичны таковым в астроцитах головного мозга. Регистрируются электрические сигналы синхронных нервных импульсов в ответ на афферентные стимулы: визуальные, соматосенсорные, акустические, требующие участия интеллекта (N – P300 пик);
- КТ головного мозга, которая показана в случаях подозрения на наличие других причин энцефалопатии (субдуральная гематома, травма и др.) и позволяет оценить наличие, локализацию и выраженность отека мозга.
- МРТ головного мозга, которая более точна в выявлении отека мозга. Характерно повышение интенсивности сигнала в базальных ганглиях на T₁-взвешенных изображениях.

Варикозно расширенные вены пищевода и желудка. Основным методом диагностики ВРВ пищевода и желудка является ЭГДС. При исходном отсутствии ВРВ у пациентов с ЦП или стадией F4, установленной эластометрически, обязательный скрининг на ВРВ следует проводить не реже 1 раза в 2 года.

Стратификацию риска наличия ВРВ и, соответственно, необходимости ЭГДС, возможно проводить по данным результата непрямо́й эластографии и определения уровня тромбоцитов в периферической крови. При жесткости печени < 20 кПа и уровня тромбоцитов > 150 000 у пациента имеется очень низкий риск наличия ВРВ требующих лечения (1b; A). Данной категории пациентам необходимо регулярно мониторировать показатели непрямо́й эластографии и уровня тромбоцитов. Если жесткость печени > 20 кПа и уровень тромбоцитов < 150 000, то пациенту необходимо проведение ЭГДС.

При выявлении ВРВ необходимо в соответствии с принятой классификацией (Таблица 12) оценить возможные риски кровотечения (в зависимости от формы, размера, цвета вен, наличия красных знаков) и необходимость их эндоскопического лигирования. Заключение специалиста, проводившего ЭГДС,

не содержащие описание указанных классификационных признаков, считаются некорректными и требуют повторного квалифицированного исследования.

С целью прогнозирования риска кровотечения из ВРВ пищевода и желудка рекомендовано определение внутрипеченочного венозного градиента давления (HVPG) [11,12]. Кровотечение из варикозных узлов вероятно, когда HVPG ≥ 12 мм рт.ст., значение более 20 мм рт.ст. указывает на сложность контроля за кровотечением, высокий риск рецидива кровотечения и повышение риска смерти от острого кровотечения из ВРВ.

Гепаторенальный синдром.Рекомендуется УЗИ почек, мочевого пузыря и мочеточников с целью проведения дифференциальной диагностики с органическими заболеваниями органов мочевого выделения.

Тромбоз ВВ и СВ. Основным методом диагностики является доплерографическое исследование сосудов печени и селезенки, позволяющее оценить прямые признаки острого (наличие тромботических масс в просвете сосуда) или хронического тромбоза (наличие каверноза, коллатералей), а также измерить портальный кровоток, определить его тип и проходимость сосудов.

Гепатоцеллюлярная карцинома ГЦК. Инструментальная диагностика проводится согласно соответствующему протоколу и включает проведение УЗИ органов брюшной полости, 3 (4)-фазной КТ или МРТ с контрастным усилением, биопсии печени (по показаниям).

12.5 Показания для консультации специалистов:

- Интервенционный радиолог / эндоваскулярный хирург: с целью проведения TIPS, парциальной эмболизации селезеночной артерии, химиоэмболизации ГЦК, радиочастотной или микроволновой абляции;
- Хирург, хирург-трансплантолог, эндоскопист: для проведения малоинвазивных и оперативных вмешательств, определения возможности и целесообразности трансплантации печени;
- Онколог: для верификации диагноза и определения метода лечения ГЦК, других образований ОБП и МТ;
- Гематолог: с целью дифференциального диагноза;
- Офтальмолог: исследование с применением щелевой лампы для обнаружения колец Кайзера-Флейшера;
- Кардиолог: при застойной ХСН для лечения основного заболевания, приведшего к кардиальному циррозу;
- Психиатр: при алкогольной зависимости, а также печёночной энцефалопатии для дифференциального диагноза с психиатрической патологией, при определении противопоказаний к противовирусной терапии;
- Невропатолог: с целью дифференциальной диагностики печеночной энцефалопатии;

- Оториноларинголог: при развитии поражений полости рта, при подготовке больного к ТП;
- Стоматолог: с целью санации, при подготовке больного к ТП.

12.6 Дифференциальный диагноз: ЦП представлен в Таблице 16.

Таблица 16. Дифференциальный диагноз ЦП (другие причины портальной гипертензии)

Тип портальной гипертензии	Особенности кровотока (данные УЗДГ)	Этиология
Предпеченочная	<ul style="list-style-type: none"> • СПД в норме • ДПП в норме • ЗПД в норме • ГПВД в норме • ДПВ повышено • ВСД повышено 	<ul style="list-style-type: none"> • Внепеченочная обструкция портальной вены (УЗИ ОБП, УЗДГ, КТ/МРТ с контрастным усилением, ангиография); • Тромбоз портальной вены (УЗИ ОБП, УЗДГ, КТ/МРТ с контрастным усилением, ангиография); • Тромбоз селезеночной вены (УЗИ ОБП, УЗДГ, КТ/МРТ с контрастным усилением, ангиография); • Селезеночная артериовенозная фистула (УЗИ ОБП, УЗДГ, КТ/МРТ с контрастным усилением, ангиография); • Значительное увеличение селезенки (УЗИ ОБП, УЗДГ, КТ/МРТ с контрастным усилением); • Болезнь Гоше (рентгенографическое обследование костей, изучение мазков костного мозга, аспирационная биопсия печени, стерильная пункция, определение активности бета-глюкоцереброзидазы, ЩФ, трансаминаз); • Инфильтративные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> – Миелопролиферативные заболевания (ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы, микроскопия мазка крови; ЩФ, мочевая кислота, FISH периферической крови для диагностики мутации bcr-abl, генетический анализ (мутации JAK2), аспирация костного мозга); – Лимфома (биопсия лимфатического узла с его последующим морфологическим и иммунологическим исследованием, исследование костного мозга)
Внутрипеченочная	<ul style="list-style-type: none"> • СПД в норме • ДПП в норме • ЗПД повышено 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пресинусоидальная портальная гипертензия 2. Синусоидальная портальная гипертензия 3. Постсинусоидальная портальная гипертензия
1. Пресинусоидальная портальная гипертензия	<ul style="list-style-type: none"> • ГПВД в норме • ДПВ повышено • ВСД повышено 	<p>Анамалии развития</p> <ul style="list-style-type: none"> • Поликистозная болезнь у взрослых (УЗИ ОБП, КТ/МРТ с контрастным усилением); • Наследственные геморрагические заболевания (гемостазиограмма, генетическое

		<p>исследование);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Артериовенозные фистулы (УЗДГ, ангиография)
		<p>Болезни билиарной системы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первичный билиарный холангит [цирроз] (клинические признаки, ОАК с подсчетом тромбоцитов, ЩФ, ГГТП, трансаминазы, АМА, УЗИБОП, МРХПГ); • Первичный склерозирующий холангит (клинические признаки, ОАК с подсчетом тромбоцитов, ЩФ, ГГТП, трансаминазы, ANCA, УЗИБОП, МРХПГ); • Аутоиммунная холангиопатия (клинические признаки, ОАК с подсчетом тромбоцитов, ЩФ, ГГТП, трансаминазы, IgG4, УЗИБОП, МРХПГ); • Токсический гепатит, вызванный винилхлоридом (профессиональный анамнез)
		<p>Неопластическая окклюзия портальной вены</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лимфома (ОАК с подсчетом тромбоцитов, биопсия лимфатического узла с его последующим морфологическим и иммунологическим исследованием); • Гемангиоэндотелиома печени (медленное прогрессирование, отсутствием связи с ЦП, чаще молодой возраст, преимущественно болеют женщины, мультицентричный процесс, УЗИОБП, КТ/МРТ); • Хронический лимфолейкоз (ОАК с подсчетом тромбоцитов, миелограмма)
		<p>Гранулематозное поражение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Шистосоматоз (фильтрации с использованием нейлоновых, бумажных или поликарбонатных фильтров, гематурия); • Саркоидоз (биопсия печени, поражение легких)
		<ul style="list-style-type: none"> • Гепатопортальный склероз/синдром Банти (биопсия печени, рентген органов грудной клетки, КТ легких)
		<ul style="list-style-type: none"> • Частичная узловая трансформация (УЗИОБП, УЗДГ, КТ/МРТ с контрастным усилением, биопсия печени)
		<ul style="list-style-type: none"> • Идиопатическая портальная гипертензия, нецирротический портальный фиброз (исключение всех других причин портальной гипертензии, разрастание соединительной ткани с облитерацией просвета воротной вены, часто в сочетании с хроническим тромбозом при УЗИ, УЗДГ, КТ с контрастным усилением)
2. Синусоидальная портал		<p>Синусоидальный фиброз</p> <ul style="list-style-type: none"> • Алкогольное поражение печени (анамнез, ОАК

<p>ьная гипертензия</p>		<p>с подсчетом тромбоцитов, АЛТ, АСТ, ГГТП, определение алкоголя в крови);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лекарственное поражение амиодароном, метотрексатом и другими препаратами (анамнез, исключение других причин поражение печени); • Токсические поражения винилхлоридом, медью (анамнез: промышленное производство винилхлорида, технологии с использованием меди, биопсия печени); • Метаболические поражения: <ul style="list-style-type: none"> – НАСГ (исключение вирусной этиологии, ИМТ, липидный спектр, УЗИОБП); – Болезнь Гоше (рентгенографическое исследование костей, изучение мазков костного мозга, аспирационная биопсия печени, стерильная пункция, определение активности бета-глюкоцереброзидазы, ЩФ, трансаминаз); • Воспалительные поражения: <ul style="list-style-type: none"> – Вирусные гепатиты (маркерная диагностика, ПЦР) – ЦМВ (маркерная диагностика); – Лихорадка Q (данные эпидемиологического анамнеза с учетом профессии и эндемичности болезни, реакции связывания комплемента, агглютинации, непрямой иммунофлюоресценции, кожная аллергическая проба); – Вторичный сифилис (серологические реакции (РИБТ, РИФ, РПГА), RPR-тест, пункционная биопсия лимфатического узла)
		<p>Синуоидальный коллапс</p> <ul style="list-style-type: none"> • Острый фулминантный гепатит (острое течение, ОАК с подсчетом тромбоцитов, признаки печеночно-клеточной недостаточности);
		<p>Синуоидальная дефенестрация</p> <ul style="list-style-type: none"> • Алкогольное поражение на ранних стадиях (анамнез, ОАК с подсчетом тромбоцитов, АЛТ, АСТ, ГГТП, определение алкоголя в крови);
		<p>Синуоидальная инфильтрация</p> <ul style="list-style-type: none"> • Миелоидная метаплазия идиопатическая (ОАК с подсчетом тромбоцитов, исследование костного мозга, генетическое исследование); • Амилоидоз печени (ОАК с подсчетом тромбоцитов, биохимический анализ крови и общий анализ мочи, биопсия печени); • Идиопатическая портальная гипертензия, поздняя стадия, (исключение всех причин

		портальной гипертензии)
3. Постсинусоидальная портальная гипертензия		<ul style="list-style-type: none"> • Веноокклюзионная болезнь (в анамнезе трансплантация костного мозга, ОАК с подсчетом тромбоцитами, гемостазиограмма, УЗИ, УЗДГ); • Портальный фиброз, вызванный длительным приемом больших доз (в 3 и более раз превышающих рекомендуемые) витамина А; • Лекарственное поражение (в анамнезе длительный прием гемтузумаба, азатиоприна, б-меркаптопурина); • Саркоидоз (биопсия печени); • Синдром Бадда-Киари (ОАК с подсчетом тромбоцитами, УЗДГ, КТ с контрастированием)
Подпеченочная	<ul style="list-style-type: none"> • СПД повышено • ДПП в норме или повышено • ЗПД повышено • ГПВД в норме или повышено • ДПВ повышено • ВСД повышено 	<ul style="list-style-type: none"> • Правожелудочковая сердечная недостаточность (ЭхоКГ, ангиография, возможно наличие патологии дыхательной системы, рентген грудной клетки, КТ легких); • Обструкция нижней полой вены (ангиография); • Констриктивный перикардит (ЭхоКГ); • Трикуспидальная регургитация (ЭхоКГ); • Рестриктивная кардиомиопатия (ЭхоКГ)

Примечание: СПД - свободное портальное давление, ДПП - давление в правом предсердии, ЗПД - заклиненное печеночное венозное давление, ГПВД - градиент печёночного венозного давления, ДПВ - давление портальной вены, ВСД - внутриселезеночное давление.

Нормы показателей:

Свободное портальное давление 16-25 см.вод.ст.

Заклиненное печеночное венозное давление 5,5 см.вод.ст.

Градиент печёночного венозного давления 1–5 мм.рт.ст.

Внутриселезеночное давление 16-25 см.вод.ст.

13. Цели лечения:

- Устранение этиологического фактора в целях достижения регресса или приостановления прогрессирования заболевания;
- Предупреждение развития осложнений ЦП и ГЦК;
- Коррекция осложнений цирроза печени (профилактика кровотечения из ВРВ, лечение острого кровотечения, вторичная профилактика рецидива кровотечения, профилактика и лечение асцита, профилактика или лечение СБП, профилактика или лечение печёночной энцефалопатии, ГРС, ГЦК)
- Повышение качества и продолжительности жизни;
- Подготовка к ТП.

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим:

- запрет на курение;

- ограничение физической нагрузки у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени и при наличии варикозного расширения вен ЖКТ.

Диета:

- Запрет на потребление алкоголя;
- Принципы рационального питания;
- Потребление кофе без сахара и молока до 2-3 чашек в сутки (при удовлетворительной переносимости);
- Ограничение поваренной соли (у пациентов с отечно-асцитическим синдромом – до 2 г/сутки, т.е. до количества, содержащегося в продуктах питания в естественном виде без добавления соли при кулинарной обработке или после нее, что на практике фактически означает «бессолевою диету»)
- Рекомендации, специфические для конкретной этиологии ЦП (например, исключение продуктов, содержащих медь при болезни Вильсона-Коновалова; исключение легкоусваиваемых углеводов при неалкогольном стеатогепатите с СД или инсулинорезистентностью и т.д.);
- Рекомендации, специфичные для конкретного осложнения ЦП (например, бессолевая диета при асците, ограничение жидкости при гипонатриемии ниже 120 ммоль/л на фоне отечно-асцитического синдрома, ограничение белка у пациентов с тяжелой энцефалопатией, имеющих TIPS или другие порто-системные шунты и т.д.).

14.2 Медикаментозное лечение предусматривает:

- Ревизию всей терапии, получаемой пациентом, с отменой гепатотоксичных препаратов;
- Этиотропную терапию (например, противовирусную терапию при вирусной этиологии ЦП или абстиненцию при алкогольной этиологии, что во многих случаях способствует замедлению прогрессирования и даже регрессу заболевания) (Таблица 17);
- Базисную патогенетическую терапию (например, преднизолон и азатиоприн при ЦП в исходе аутоиммунного гепатита, D-пеницилламин при ЦП в исходе болезни Вильсона-Коновалова, урсодезоксихолевая кислота при первичном билиарном циррозе, адеметионин при алкогольном ЦП, флеботомии и десферал при гемохроматозе, что во многих случаях способствует замедлению прогрессирования заболевания и повышению выживаемости пациентов) (Таблица 17);
- Терапию осложнений ЦП, а также их первичную и вторичную профилактику;
- Профилактика инфекций: вирусных гепатитов, бактериальных инфекций (сепсиса, менингита, пневмонии и других) ОРВИ путем вакцинации, а также своевременной антибактериальной терапии.

Таблица 17. Этиотропная и базисная патогенетическая терапия ЦП(УД А-В)

Этиология ЦП	Лекарственный препарат
HBV, HDV	ПЕГ-ИНФ альфа -2а (при компенсированном ЦП) Тенофовир Ламивудин

НСV (компенсированный ЦП)	ПЕГ-ИНФ альфа-2а; ПЕГ-ИНФ альфа-2b; Рибавирин; Симепревив; Омбитасвир/паритапревир/ритонавир+ дасабувир
Аутоиммунный гепатит	Преднизолон Метилпреднизолон Азатиоприн Мофетиламикофенолат УДХК
ПБЦ	УДХК Ретинола пальмитат Токоферола ацетат Рифампицин Фенофибрат
ПСХ	УДХК
Алкогольный гепатит (абстиненция)	Преднизолон Пентоксифиллин Тиамин Пиридоксин Цианкобаламин
Неалкогольный стеатогепатит	Токоферола ацетат Орлистат Метформин Тиазолидиндионы Пиоглитазон Лираглутид Экзенатид Ааторвастатин Розувостатин Эзетиниб Телмисартан Лозартан Ирбесартан Ингибиторы АПФ
Болезнь Вильсона-Коновалова	Д-пеницилламин Соли цинка
Гемохроматоз	Десферал

Асцит. Пациенты с циррозом печени и асцитом имеют высокий риск развития других осложнений заболевания печени: рефрактерного асцита, СБП, гипонатриемии или ГРС. Основные мероприятия у пациентов с асцитом представлены в Таблице 18.

Таблица 18. Принципы терапии асцита(УД А-В)

Этапы	Мероприятия
Первая линия	<ul style="list-style-type: none"> Исключение употребления алкоголя
	<ul style="list-style-type: none"> Прекратить прием нестероидных противовоспалительных препаратов, аминогликозидов, если таковые были, ввиду высокого риска задержки

	натрия и развития почечной недостаточности (уровень А)
	<ul style="list-style-type: none"> Ограничение потребления поваренной соли в до 2 г/сутки (бессолевая диета) и обучение диетическим рекомендациям
	<ul style="list-style-type: none"> Комбинированная пероральная терапия диуретиками: спиронолактон + фуросемид или торасемид перорально в один прием каждое утро Контроль эффективности терапии и подбор дозы диуретиков осуществляется по весу тела. Рекомендуемая потеря веса быть в пределах 0,5 кг / сутки у больных без отеков и 1 кг / сутки- у пациентов с отеками (уровень А)
	<ul style="list-style-type: none"> Регулярный мониторинг клинических и биохимических показателей (включая электролиты крови, креатинин) (уровень А) Контроль массы тела, психометрических показателей
Вторая линия	<ul style="list-style-type: none"> Прекращение приема бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, снижающих артериальное давление и почечный кровоток (уровень А)
	<ul style="list-style-type: none"> Мидодрин у пациентов с выраженной гипотонией
	<ul style="list-style-type: none"> Терапевтический парацентез
	<ul style="list-style-type: none"> Решение вопроса о трансъюгулярном внутрипеченочном портосистемном шунтировании (TIPS)
	<ul style="list-style-type: none"> Решение вопроса о трансплантации печени

Принципы терапии асцита в зависимости от его степени указаны ниже в Таблице 19.

Таблица №19. Терапия асцита в зависимости от степени (УД-А-В)

Асцит 1 степени	<ul style="list-style-type: none"> Бессолевая диета
Асцит 2 степени	<ul style="list-style-type: none"> Спиронолактон в начальной дозе 100 мг в комбинации с фуросемидом в начальной дозе 40 мг или торасемидом в начальной дозе 10 мг. При низком весе и/или незначительном асците возможно назначение более низких доз; Возможно назначение спиронолактона в монотерапии (особенно в амбулаторных условиях), однако, это менее предпочтительно по сравнению с комбинированной терапией; При отсутствии эффекта, определяемого по снижению веса, дозы диуретиков увеличиваются ступенчато каждые 3-5 дней: спиронолактона на 100 мг, петлевых диуретиков - исходя из сохранения изначального соотношения (100 мг спиронолактона / 40 мг фуросемида). Максимально допустимая доза спиронолактона – 400 мг/сутки, фуросемида – 160 мг/сутки; При исходной гипокалиемии лечение начинают со спиронолактона, после нормализации уровня калия добавляют петлевые диуретики; предпочтительно откорректировать уровень калия до начала терапии; Цель заключается в поддержании пациента без асцита с минимальной

	<p>дозой диуретиков. После разрешения асцита доза диуретиков должна быть уменьшена до минимально необходимой (отсутствие рецидива асцита) с возможной отменой в дальнейшем;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диуретики применяются с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, гипонатриемией, или изменением концентрации калия в сыворотке; • Мочегонные средства, как правило, противопоказаны у пациентов с выраженной печеночной энцефалопатией; • Все диуретики должны быть отменены, если есть тяжелая гипонатриемия (натрий сыворотки <120 ммоль/л), прогрессирующая почечная недостаточность, ухудшение печеночной энцефалопатии, мышечные судороги; • Фуросемид (торасемид) должен быть отменен, если развилась тяжелая гипокалиемия (<3 ммоль/л). Спиринолактон должен быть отменен, если развилась тяжелая гиперкалиемия (калий сыворотки >6 ммоль/л); • При развитии гинекомастии на фоне приема спиринолактона, возможна его замена амилоридом (последний менее эффективен); • При подтвержденной гипоальбуминемии показаны инфузии 10%-20% р-ра альбумина
<p>Асцит 3 степени</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Первая линия терапии - объемный парацентез (LVP); • Объемный парацентез должен быть проведен за один сеанс • При объемном парацентезе с извлечением более 5 литров асцитической жидкости обязательно введение альбумина (8 г на 1 литр удаленной асцитической жидкости) для предотвращения циркуляторной дисфункции; использование плазмозаменителей, кроме альбумина, не рекомендуется; • При извлечении менее 5 литров асцитической жидкости риск развития дисфункции кровообращения после парацентеза незначителен, и дозы вводимого альбумина могут быть ниже; • После объемного парацентеза, пациенты должны получать минимально необходимые дозы диуретиков для предотвращения повторного накопления асцита.
<p>Рефрактерный асцит</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Первая линия - проведение повторных парацентезов большим объемом в сочетании с в/в введением альбумина (8 г на 1 литр удаленной асцитической жидкости) • Диуретики следует отменить у пациентов с рефрактерным асцитом, которые выделяют натрий в объеме менее 30 ммоль/сутки на фоне терапии диуретиками; • Следует рассмотреть вопрос о TIPS, особенно у пациентов с частыми сеансами объемного парацентеза или у тех, у кого парацентез неэффективен. TIPS эффективен при рефрактерном асците, но сопряжен с риском развития ПЭ. TIPS не может быть рекомендован пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью при уровне билирубина >85 мкмоль/л, при INR (МНО) > 2 или классе тяжести по СТР > 11 баллов, печеночной энцефалопатии > 2 степени, сопутствующей активной инфекции, прогрессирующей почечной недостаточности или тяжелых сердечно-легочных заболеваниях; • Прогноз у больных с рефрактерным асцитом неблагоприятный, поэтому они должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию печени

Спонтанный бактериальный перитонит. При лечении пациентов со СПБ при ЦП следует руководствоваться следующими принципами:

- Антибиотики должны быть начаты немедленно после постановки диагноза СБП (уровень А1);
- Поскольку наиболее распространенными возбудителями СБП являются грамотрицательные аэробные бактерии, такие как кишечная палочка, первой линией лечения являются цефалоспорины третьего поколения (уровень А1) (Таблица19);
- Альтернативные варианты включают комбинацию амоксициллина/клавулановой кислоты, и фторхинолоны, такие как цiproфлоксацин или офлоксацин (Таблица19);
- Пациентам с СБП рекомендовано проведение повторного диагностического лапароцентеза через 48 часов после начала лечения для контроля эффективности антибиотикотерапии;
- Отказ или смену антибиотикотерапии следует рассматривать при ухудшении клинических признаков и симптомов и/или при отсутствии уменьшения или увеличении количества нейтрофилов асцитической жидкости по сравнению с уровнем на момент постановки диагноза;
- Развитие ГРС отмечается у 30% пациентов с СБП при монотерапии антибиотиками, что приводит к снижению выживаемости; назначение альбумина из расчета 1,5 г/кг при постановке диагноза на 2 дня и 1 г/кг на третий день терапии уменьшает частоту развития ГРС, улучшает выживаемость (уровень А1);
- Всем пациентам, у которых развивается СБП, следует назначать антибиотики широкого спектра действия и в/в альбумин (Уровень А2);
- У пациентов с асцитом и низким содержанием белка в асцитической жидкости (ниже 15 г/л) и без исходного СБП показано назначение норфлоксацина 400 мг/сут, что снижает риск развития СБП и улучшает выживаемость. Таким образом, эти пациенты должны быть рассмотрены для долгосрочной профилактики норфлоксацином (уровень А1);
- Пациенты, у которых купирован эпизод СБП, имеют высокий риск развития рецидива СБП, и этим больным рекомендовано профилактическое назначение антибиотиков с целью снижения риска рецидива СБП. Норфлоксацин 400 мг/сутки внутрь является методом выбора (уровень А1); альтернативные препараты - цiproфлоксацин 750 мг один раз в неделю, внутрь, котримоксазол 800 мг сульфаметоксазола и 160 мг триметоприма ежедневно, внутрь;
- Пациенты, имеющие в анамнезе СБП, имеют плохой прогноз выживания и должны быть включены в лист ожидания по ТП (уровень А).

Таблица 19. Режимы антибактериальной терапии СБП(УД А)

Антибактериальная терапия	Препараты выбора
---------------------------	------------------

Препараты первой линии	<ul style="list-style-type: none"> • Цефотаксим 2 г в/в струйно через каждые 8 часов -10 дней или • Цефтриаксон 1 г в/в струйно каждые 12-24 часа - 10 дней
Другие препараты	<ul style="list-style-type: none"> • Ципрофлоксацин 200 мг в/в капельно каждые 12 часов - 10 дней или • Офлоксацин 400 мг в/в капельно каждые 12 часов - 10 дней или • Норфлоксацин 400 мг в/в капельно каждые 12 часов - 10 дней

Печеночная энцефалопатия (ПЭ). Менеджмент ПЭ предусматривает:

- терапию заболевания печени;
- устранение провоцирующих факторов (Таблица 6) и воздействие на них, что оказывается эффективным у 80% пациентов (УД-А);
- воздействие на патогенетические механизмы (например, снижение продукции аммиака и активация его утилизации, прямое воздействие на неврологические проявления и устранение портоколлатералей).

Терапия ПЭ подразделяется на неотложную и плановую (Таблица 20).

Таблица 20. Терапия ПЭ типа С (УД А-В)

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 <ul style="list-style-type: none"> – Лактулоза, 30-120 г/сутки внутрь или в клизмах (300 мл сиропа лактулезы:700 воды); ориентир – достижение 2-3-кратного мягкого стула с рН>6 – L-Орнитин L-аспартат, 20-40 г/сутки в/венно в течение 4 часов, максимальная скорость введения – 5 г/час – Рифаксимин, 400 мг 3 раза в сутки внутрь • В случаях ПЭ при фульминантной 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: <ul style="list-style-type: none"> – 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) или L-Орнитин L-аспаратом (УД С) (под контролем психометрических тестов)
------------------	---	---

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. Менеджмент кровотечений из ВРВ пищевода и желудка систематизирован в Таблице 21.

Таблица 21. 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 проходимостью дыхательных путей с учетом риска аспирации при нарушении сознания и массивном кровотечении • Коррекция гемодинамических нарушений; избегать избыточного объема инфузий с учетом риска усугубления портальной гипертензии • 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 <ul style="list-style-type: none"> – Эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода – Склеротерапия ВРВ желудка – Интубация зондом Блэкмора / стентирование (при неэффективности лигирования ВРВ пищевода; иметь ввиду риск возможных осложнений) • При неэффективности терапии, неконтролируемых первичных и повторных кровотечениях из ВРВ –TIPS или хирургические методы
Неотложная фармакотерапия	<ul style="list-style-type: none"> • Терлипрессин 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

	<p>мкг/ч в/в инфузии в течение 3-5 дней)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
Профилактика и лечение осложнений	<ul style="list-style-type: none"> • Ревизия терапии <ul style="list-style-type: none"> – Отмена антикоагулянтов, дезагрегантов – Отмена нестероидных противовоспалительных препаратов, других препаратов, снижающих почечный кровоток, а также препаратов, обладающих нефротоксичностью • 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 у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом и небезопасны (особенно кардиоселективные)

при декомпенсированном заболевании печени. 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 гастропатией, которую необходимо отличать от гастрита антрального отдела желудка. Лечение портальной гастропатии, также как и в случае ВРВ, также предусматривает назначение β -блокаторов с целью предотвращения кровотечения и его рецидива (1 А), а при их неэффективности – установку TIPS (4D).

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

- Госпитализацию, наблюдение в отделении интенсивной терапии (УД А);
- Парацентез при напряженном асците (УД А);
- Отмену диуретиков (спиронолактон абсолютно противопоказан) (УД А);
- Отмену бета-блокаторов (УД В).

Базисная терапия в зависимости от типа ГРС представлена в Таблице 22.

Таблица 22. Базисная терапия ГРС(УД А-В)

Тип ГРС	Фармакотерапия	Немедикаментозная терапия
---------	----------------	---------------------------

1 тип	<ul style="list-style-type: none"> • Первая линия терапии - терлипессин (1 мг каждые 4-6 часов в/венноболюсно) в сочетании с инфузиями альбумина (уровень А1) <ul style="list-style-type: none"> – Эффективность терапии проявляется в виде улучшения функции почек, снижения сывороточного креатинина менее 133 мкмоль/л (1.5 мг/дл) – В случаях, когда креатинин сыворотки не уменьшается по крайней мере на 25% после 3 дней терапии, доза терлипессина должна быть увеличена ступенчато до максимальной – 2 мг каждые 4 часа – При отсутствии снижения уровня креатинина сыворотки лечение должно быть прекращено в течение 14 дней – Рецидив ГРС после прекращения терапии терлипессинотом отмечается редко. В этом случае лечение терлипессинотом должно быть возобновлено по указанной схеме и часто является успешным – Необходим мониторинг побочных эффектов: ИБС, аритмии (ЭКГ), другой висцеральной и периферической ишемии • Альтернативная терапия - норадреналин или мидодрин или дофамин (в почечной дозе) в сочетании с октреотидом и альбумином (УД В) 	<ul style="list-style-type: none"> • TIPS может улучшить функцию почек у некоторых пациентов, хотя нет достаточного количества данных, чтобы рекомендовать использование TIPS для лечения пациентов с 1 типом ГРС • Заместительная почечная терапия может быть полезной у пациентов, которые не реагируют на терапию сосудосуживающими препаратами. • Есть очень ограниченные данные о системах искусственной поддержки печени, и необходимы дальнейшие исследования, прежде чем их использование в клинической практике может быть рекомендовано (УД В) • ТП
2 тип	<ul style="list-style-type: none"> • Терапия выбора - терлипессин в сочетании с инфузиями альбумина 20% (уровень В1) <ul style="list-style-type: none"> – Является эффективной в 60-70% случаев 	<ul style="list-style-type: none"> • ТП

При определении показаний и планировании ТП у пациентов с ГРС руководствуются следующими положениями:

- 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 только 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 гепаторенального синдрома предусматривает:

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

- Назначение пентоксифиллина пациентам с тяжелым алкогольным гепатитом и ЦП (УД В);
- Назначение норфлоксацина пациентам с ЦП и эпизодами СПБ в анамнезе (УД В).

Синдром гиперспленизма.

В случаях гиперспленизма у пациентов с ЦП применяется фармакотерапия (по согласованию гематологом), а также интервенционные и хирургические методы лечения (по согласованию с интервенционным радиологом / хирургом).

- Фармакотерапия при тромбоцитопении включает:
 - Инфузии тромбоцитарной массы:
 - У пациентов с количеством тромбоцитов $<20\,000/\text{мм}^3$ и/или наличием клинических проявлений геморрагического синдрома (УД В);
 - У пациентов с количеством тромбоцитов $<50\,000/\text{мм}^3$ перед проведением инвазивных / оперативных вмешательств (УД В);
 - Элтромбопаг 25-50 мг внутрь ежедневно до нормализации / достижения оптимального уровня тромбоцитов у пациентов с сопутствующей аутоиммунной тромбоцитопенией (УД А);
- Фармакотерапия при анемии включает
 - Эритропоэтин по 20 МЕ/кг массы тела подкожно 3 раза в неделю до нормализации уровня гемоглобина и эритроцитов (УД В);
- Фармакотерапия при нейтропении (в особенности, у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом) включает:
 - Филграстим 300 мкг/нед подкожно до нормализации/достижения оптимального уровня нейтрофилов (УД В);
- Интервенционные / хирургические методы лечения (в основном, при тромбоцитопении) включают:
 - Парциальную эмболизацию селезеночной артерии (УД В);
 - Спленэктомия (УД С).

Тромбоз воротной вены (ТВВ).

- Скрининг ТВВ показан всем пациентам с ЦП не реже чем каждые шесть месяцев (УД В);
- У пациентов с острым окклюдирующим ТВВ, известной давностью и гиперкоагуляцией целесообразна тромболитическая терапия (УД А);
- У пациентов с острым/подострым течением ТВВ и отсутствием реканализации в динамике показаны антикоагулянты; в особенности, антикоагулянтная терапия рассматривается у пациентов с тромбозом основного ствола воротной вены или при наличии факторов риска прогрессирования тромбоза (УД В); антикоагулянтную 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) или антагонистами

витамина К (варфарин с титрованием дозы до достижения МНО 2-2,5) (УД В-С).
Данных о пероральных антикоагулянтах на данный момент недостаточно;

- Назначение антикоагулянтов при хроническом ТБВ спорно и решение принимается индивидуально
- Пациентам с тромбоцитопенией и исходной гипокоагуляцией назначение антикоагулянтов сопряжено с риском геморрагических осложнений;
- У пациентов с ТБВ и сопутствующем ВРВ пищевода и желудка в целях профилактики кровотечения назначают β -блокаторы (пропранолол или карведилол) и проводят эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода; при повторных кровотечениях из ВРВ показано хирургическое лечение (TIPS, шунтирующие операции, спленэктомия, ТП).

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). 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 проводится согласно соответствующему протоколу и, в зависимости от стадии, предусматривает использование хирургических методов (резекция или ТП) локальных интервенций (радиочастотная абляция, трансартериальная химиоэмболизация), таргетной терапии (сорафениб) и симптоматической терапии.

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне

МНН	УД
УДХК	1А
Спиронолактон	1А
Фуросемид	1А
Торасемид	1А
Норфлоксацин	1А
Лактулоза	1А
Рифаксимин	1В
Пропранолол	1А
Карведилол	1В
Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная инактивированная, жидкая, 13 валентная	2А
Филграстим	2А
Эльтромбопаг	1В
Эпоэтин бета	1А
Менадион	2А
Сорафениб	1В

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне

МНН	УД
УДХК	1А
Спиронолактон	1А
Фуросемид	1А
Торасемид	1А
Раствор Альбумина	1А
Цефотаксим	1А
Цефтриаксон	1А
Амоксициллин + Клавулановая кислота	1В
Ципрофлоксацин	1В
Офлоксацин	2А
Норфлоксацин	1А
Лактулоза, сироп	1А
Рифаксимин	1А
L-орнитин-L-аспартат	2А
Пропранолол	1А
Карведилол	1В
Терлипрессин	1А
Соматостатин	1А
Октреотид	1А
Филграстим	1В
Эльтромбопаг	1В
Эпоэтин бета	1В
Эноксапарин натрия	1В
Надропарин кальций	1В
Варфарин натрия	2А
Менадион	2А
Сорафениб	1В
Раствор Альбумина	1А
Тромбоцитарная масса	1А
Цефотаксим	1В
Амоксициллин + Клавулановая кислота	1В
Ципрофлоксацин	1А
Офлоксацин	1А
Норфлоксацин	1А
Лактулоза, сироп	1А
Рифаксимин	1А
L-орнитин-L-аспартат	1А
Пропранолол	1А
Карведилол	1А
Терлипрессин	1А
Соматостатин	1А
Октреотид	1А

Филграстим	1B
Эльтромбопаг	1B
Эпоэтин бета	1B
Сорафениб	1A

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: симптоматическая терапия.

14.3. Другие виды лечения:

Методы эндоскопического лечения портальной гипертензии при ЦП:

- Эндоскопическое лигирование ВРВП;
- Склеротерапия ВРВП;
- Баллонная тампонада ВРВП.

Методы интервенционной терапии осложнений ЦП:

- Радиочастотная и микроволновая абляция (при ГЦК);
- Трансартериальная химиоэмболизация (при ГЦК);
- Эмболизация (парциальная эмболизация) селезеночной артерии;
- Чреспечёночная эмболизация варикозно-расширенных вен пищевода;
- Трансъюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование.

14.4. Хирургическое вмешательство:

- Резекция печени (при ГЦК);
- Трансплантация печени;
- Спленэктомия;
- Хирургическое лечение желудочно-кишечного кровотечения.

14.5. Профилактические мероприятия: Указаны в разделах.

14.6. Дальнейшее ведение.

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.

Не реже, чем каждые 3 месяца при ЦП вирусной этиологии, и не реже, чем каждые 6 месяцев при ЦП невирусной этиологии (в том числе, после успешной противовирусной терапии) проводятся следующие исследования:

- ОАК с подсчетом тромбоцитов;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, не прямой билирубин, альбумин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, общий холестерин);
- Коагулограмма (МНО или ПВ);
- АФП;

- УЗИ ОБП;
- Диагностическая ЭГДС:
 - Не реже чем каждые 2 года при исходном отсутствии ВРВ и компенсированном заболевании печени;
 - Не реже 1 раза в год при исходном наличии ВРВ и/или декомпенсированном заболевании печени;
- Исследования, необходимые для конкретного осложнения (например, электролиты крови при диуретической терапии асцита, рентгенография органов грудной клетки при гидротораксе, другие исследования по показаниям)
- Исследования, необходимые для конкретной этиологии ЦП (например, вирусологическая диагностика при ВГ, уровень меди или церулоплазмينا в крови при болезни Вильсона-Коновалова и т.д.);

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

15. Индикаторы эффективности лечения:

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

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола:

- 1) Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – доктор медицинских наук, профессор АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», главный внештатный гепатолог/гастроэнтеролог МЗСР РК, заместитель председателя Казахской ассоциации по изучению печени, г. Астана.
- 2) Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии РГП на ПХВ «НИИ кардиологии и внутренних болезней» МЗСР РК, председатель Казахской ассоциации по изучению печени, г. Алматы;
- 3) Джумабаева Алмагуль Еркиновна – магистр медицины, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии РГП на ПХВ «НИИ кардиологии и внутренних болезней» МЗСР РК, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, г. Алматы;
- 4) Конысбекова Алия Анапьяровна – ведущий специалист гепатолог/гастроэнтеролог АО «Республиканский диагностический центр», г. Астана
- 5) Табаров Адлет Берикболович – начальник отдела инновационного менеджмента, клинический фармаколог, РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», г. Астана.

17. Конфликт интересов: отсутствует.

18. Рецензент: Ташенова Ляйля Казисовна – доктор медицинских наук, руководитель гепато-гастроэнтерологического центра, г Алматы.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие и/или при наличии новых методов с высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1. Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации: Варикозно расширенные вены пищевода, Июнь 2008г.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей/ Под редакцией В.Т.Ивашкина. –М.: ИД «М-Вести», 2002.
3. Буеверов А.О. Инфекционные осложнения цирроза печени// Рус. Мед. Журн. – 1998. – Т.6, №19.- С. 15 – 19.
3. Ивашкин В.Т. О состоянии организации медицинской помощи больным с заболеваниями органов пищеварения в РФ: Доклад на коллегии в Министерстве здравоохранения РФ// Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14. №3. –С. 4 – 9.
4. Федосьина Е.А., Маевская М.В. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика// Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 17. №2. –С. 4 – 9.
5. Маевская М.В., Федосьина Е.А. Лечение осложнений цирроза печени. Методические рекомендации для врачей под редакцией академика РАМН профессора В.Т.Ивашкина –М.: ИД «МЕДпресс-информ», 2012.
6. Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С.Мэддрей. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени// –М.: ИД «ГЭОТАР-Медиа», 2012
7. Гастроэнтерология. Руководство под редакцией акад. РАМН В.Т.Ивашкина, канд. мед. наук Т.Л.Лапиной –М.: ИД «ГЭОТАР-Медиа», 2008. -С. 657 -676.
8. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis // J.Hepatol. – 2010.-Vol. 53 (3) – P.397-417.
9. Pugh R. N. H., Murray-Lyon Im., Dawson J. L. et al. Transection of the esophagus in bleeding esophageal varices // Br. J. Surg. 1973. V. 60. P. 648–652.
10. Sen S., Williams R., Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure // Liver. 2002. 22 (Suppl. 2): 5–13.
11. D’Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. Gastroenterology. 2006;131:1611–1624.
12. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, Rodés J. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. Lancet. 1995;346:1056–1059.

13. Christophe Hézode, Helene Fontaine, Celine Dorival et al. Effectiveness of Telaprevir or Boceprevir in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1 Infection and Cirrhosis //Gastroenterology. 2014. 147(1):132–142.
14. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis, 2010г.;AASLD Practice Guideline «Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012
15. 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. 63j743–752.
16. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases American Association for the Study of Liver Diseases European Association for the Study of the Liver Journal of Hepatology, Vol. 61, Issue 3.
17. Endoscopic treatment of esophageal varices in patients with liver cirrhosis//Christos Triantos and Maria Kalafateli// World J Gastroenterol. 2014 Sep 28; 20(36): 13015–13026. Published online 2014 Sep 28. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.13015
18. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology. 2007;46:922–938
18. The Modern Management of Hepatic Encephalopathy, J. S. Bajaj Disclosures Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31(5):537-547)
19. Jose M. Mato, Javier Camara, Javier Fernandez de Paz, Llorenc Caballeria et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. Journal of Hepatology 1999; 30: 1081-1089.
20. Non-cirrhotic portal hypertension – Diagnosis and management, Rajeev Khanna, Shiv K. Sarin// Journal of Hepatology 2014, vol. 60j 421–441.