

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

### I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Цирроз печени
2. **Код протокола:**
3. **Коды по МКБ X:**

Болезни печени (K70-K77)

- 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
- K76 Другие болезни печени
  - K76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках
  - K76.1 Хроническое пассивное полнокровие печени
  - K76.2 Центрилобулярный геморрагический некроз печени

- К76.3 Инфаркт печени
- К76.5 Веноокклюзионная болезнь печени
- К76.6 Портальная гипертензия
- К76.9 Другие уточненные болезни печени

**4. Дата разработки протокола:** 2013 год.

**5. Сокращения, используемые в протоколе:**

- АЖ асцитическая жидкость
- АЛТ аланинаминотрансфераза
- АСТ аспартатаминотрансфераза
- ВРВ Варикозное расширение вен пищевода
- ГГТП гаммаглутамилтранспептидаза
- ГРС Гепаторенальный синдром
- ГПС Гепатопульмональный синдром
- ГЦК гепатоцеллюлярная карцинома
- КТ компьютерная томография
- ЛС лекарственные средства
- МРТ магнитнорезонансная томография
- НПВС нестероидные противовоспалительные средства
- ОПН острая почечная недостаточность
- ПМЯЛ полиморфноядерны лейкоциты
- ПН почечная недостаточность
- ПЭ Печеночная энцефалопатия
- СН сердечная недостаточность
- УДХК урсодезоксихолевая кислота
- УЗИ ультразвуковое исследование
- ФПН фульминантная печеночная энцефалопатия
- ХСН хроническая сердечная недостаточность
- ЦП цирроз печени
- ЩФ щелочная фосфатаза
- ЭГДС эзофагогастродуоденоскопия
- SAAG serum albumin-ascites gradient (альбуминовый градиент)
- IAC международное общество по изучению асцита
- EASL Европейское общество по изучению печени

**6. Категория пациентов:** больные циррозом печени, портальной гипертензией различной этиологии

**7. Пользователи протокола:** врачи терапевты, гастроэнтерологи стационарного и амбулаторного звена, врачи общей практики поликлиники, хирурги, хирурги –трансплантологи, онкологи.

**8. Указание на отсутствие конфликта интересов – нет**

## **II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

**9. Определение.**

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

### 10. Клиническая классификация:

#### Причины развития фиброза и цирроза печени

(«Болезни печени по Шиффу», Юджин Р и соавт., 2012г.) указаны в таблице №1.

Таблица №1. Причины развития фиброза и цирроза печени

Пресинуoidalный фиброз	Паренхиматозный фиброз	Постсинуoidalный фиброз
Шистосомоз Идиопатический портальный фиброз	<b>Лекарственные препараты и токсины:</b> Алкоголь Метотрексат Изониазид Витамин А Амиодарон Пергексалин $\alpha$ -Метилдопа Оксифенисатин	Синдром синусоидальной обструкции (Веноокклюзионные заболевания)
	<b>Инфекционные заболевания:</b> Хронический гепатит В, С, Д Бруцеллез Эхинококкоз Врожденный или третичный сифилис	
	<b>Аутоиммунные заболевания:</b> Аутоиммунный гепатит (тип 1, тип 2)	
	<b>Сосудистые заболевания</b> Хронический венозный застой Наследственная геморрагическая телеангиэктазия	
	<b>Метаболические / генетические нарушения:</b> Болезнь Вильсона-Коновалова Наследственный гемохроматоз Недостаточность $\alpha_1$ -антитрипсин Нарушение углеводного обмена Нарушение липидного обмена Нарушение обмена мочевины Порфирия Нарушение аминокислотного обмена Нарушение метаболизма желчных кислот	
	<b>Билиарная обструкция:</b> Первичный билиарный цирроз Вторичный билиарный цирроз (в исходе ПСХ, н-р) Муковисцидоз Билиарная атрезия / неонатальный гепатит Врожденные билиарные кисты	
	<b>Идиопатические / смешанные:</b> Неалкогольный стеатогепатит	

Индийский детский цирроз Гранулематозное поражение Поликистоз печени
--

*Прогноз для жизни* больных циррозом печени во многом зависит от развития его осложнений, к наиболее серьезным из них относят следующие:

- Асцит
- Спонтанный бактериальный перитонит
- Печеночная энцефалопатия
- Варикозное расширение вен пищевода
- Гепаторенальный синдром
- Гепатопульмональный синдром
- Гепатокардиальный синдром
- Синдром гиперспленизма
- Тромбоз портальной вены
- Гепатоцеллюлярная карцинома

Чаще всего для оценки состояния больных циррозом печени применяется *классификация по Child-Turcotte-Pugh*

Классификация степени 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

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

Баллы по Child- Turcotte-Pugh

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

*Индекс MELD*

Другая оценочная (прогностическая шкала) - MELD (Model for End-stage Liver Disease), изначально разработанная в 2000 г в США для определения

прогнозируемой смертности пациентов в течение 3 месяца после ТВПШ, успешно применяется для установления показаний и очередности трансплантации печени.

Индекс MELD рассчитывается по следующей формуле:

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

*МНО – международное нормализованное отношение*

Применяются следующие правила расчёта: минимальное значение для любой из трёх переменных-1мг/дл, максимальный возможный уровень креатинина-4мг/дл, максимальное значение индекса MELD-40.

Электронный калькулятор:

<https://hepexpert.ru/tools/meld/>

<https://hepexpert.ru/>

## **11. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации**

*Плановая госпитализация:*

- уточнения причины портальной гипертензии, цирроза печени (в том числе с использованием биопсии печени);
- прогрессирование цирроза печени и осложнений;
- обследование по программе трансплантации печени (подготовка к трансплантации печени, в том числе противовирусная терапия у пациентов в листе ожидания пересадки печени);
- отсутствие эффекта от амбулаторной терапии;
- коррекция осложнений;
- инфекционные осложнения или их признаки (пневмония, СБП и др.)

*Экстренная госпитализация:*

- при подозрении на кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка;
- подтвержденное кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка;
- при прогрессировании печёночной энцефалопатии;
- диагностированный ГРС 1 типа.

## **12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий**

1. Общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов;
2. Показатели функции печени – аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, билирубин по фракциям;
3. Обмен железа (сывороточное железо, ферритин, ОЖСС);
4. Концентрация сывороточного белка и альбумина;
5. Концентрация креатинина;
6. Коагулограмма: протромбиновый индекс;

7. Концентрация в сыворотке крови натрия, калия;
  8. Иммунологическое обследование
    - маркеры вирусов гепатитов: HBsAg; анти-HCV; анти-HDV;
    - HCV-РНК – качественный анализ\*;
    - HBV-ДНК – качественный анализ\*;
    - HDV-РНК – качественный анализ\*;
    - ANA;
    - AMA;
  9. Группа крови и резус фактор
  10. Общий анализ крови
  11. Микрореакция
  12. Электрокардиограмма
  13. УЗ-исследование органов брюшной полости
  14. Эзофагогастродуоденоскопия.
- \* проводится при наличии соответствующего положительного маркера.

### **13. Диагностические критерии**

#### **13.1 жалобы и анамнез**

##### *1). Симптомы и синдромы цирроза печени:*

- общая симптоматика: сонливость, слабость, повышенная утомляемость и зуд кожи. При выраженной сонливости, равно как и при раздражительности и агрессивном поведении, необходимо исключать печёночную энцефалопатию;
- изменения печени и селезёнки: печень уплотнена и увеличена, однако иногда может быть небольших размеров, может пальпироваться увеличенная селезёнка;
- желтуха: начальные признаки могут быть незаметны для больного и характеризоваться иктеричностью склер и слизистых оболочек, уздечки языка, лёгким потемнением мочи;
- затруднения дыхания (дыхание поверхностное, учащённое) могут быть обусловлены асцитом с повышением внутрибрюшного давления и ограничениями подвижности диафрагмы, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), гидротораксом на фоне отёчно – асцитического синдрома;
- геморрагический синдром (вследствие нарушения синтеза факторов свёртывания крови в печени и тромбоцитопении при гиперспленизме): кровоточивость дёсен, носовые кровотечения, петехиальные кровоизлияния, синячки в местах инъекций;
- асцит (появление портальной гипертензии): увеличение живота в объёме за счёт скопившейся жидкости (может скапливаться более 10 – 15 литров жидкости), при большом её количестве создаётся картина «напряжённого асцита», выбухание пупка, иногда с его разрывом, перкуторные признаки жидкости в брюшной полости, положительный симптом флюктуации;
- портальная гипертензия: асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка, расширение вен передней брюшной стенки в виде «головой медузы», спленомегалия и расширение диаметра печёночных вен при УЗИ, печёночная энцефалопатия, как результат шунтирования крови.

## 13.2 физикальное обследование

Признаки, характерные для цирроза печени:

- телеангиэктазии на верхней половине туловища и лице;
- ладонная эритема;
- гинекомастия;
- атрофия яичек/аменорея;
- отёки ног (при асците);
- шум Крювелле – Баумгартена – венозный 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 в подмышечных впадинах;
- 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 также характерен для декомпенсации печёночной функции.

## 13.3 лабораторные исследования

### лабораторные исследования.

*Обязательные исследования:*

- общий анализ крови: гемоглобин, эритроциты, цветовой показатель, количество ретикулоцитов, содержание лейкоцитов, лейкоцитарная формула, содержание тромбоцитов, СОЭ
- печеночные пробы: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, концентрация общего билирубина по фракциям;
- концентрация общего белка и протеинограмма (снижение общего белка свидетельствует о печеночно-клеточной недостаточности; увеличение содержания  $\gamma$ -глобулинов характерно для аутоиммунного гепатита);
- содержание глюкозы в плазме;
- концентрация мочевины, креатинина;
- определение сывороточного железа; ферритина, ОЖСС;
- концентрация в сыворотке крови натрия, калия;
- коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген, МНО (международное нормализованное отношение); содержание в крови иммуноглобулинов А (повышены при алкогольном поражении печени), М (повышены при первичном билиарном циррозе печени), G (повышены при аутоиммунном гепатите);

- концентрация гормонов щитовидной железы: свободный  $T_4$ , ТТГ, АТ тиреоидной пероксидазе с целью диагностики внепеченочных проявлений;
- АФП (альфа-фетопротейн).

Маркерная диагностика в зависимости от этиологии:

- маркеры вирусов гепатитов:  $HB_sAg$ ;  $HB_eAg$ ; анти- $HB_cIgM$ ; анти- $HB_cIgG$ ; анти- $HCV$ ; анти- $HDV$ ;
- $HBV$ -ДНК – определение вирусной нагрузки;
- $HCV$ -РНК – определение вирусной нагрузки; определение генотипа;
- $HDV$ -РНК.

При диагностике аутоиммунного гепатита:

- титр антиядерных АТ (выявляют при циррозе печени вследствие аутоиммунного гепатита 1-го типа)
- титр АТ к печеночно-почечным микросомам (анти- $LKM_1$ ; характерны для аутоиммунного гепатита 2-го типа)
- титр АТ к гладкой мускулатуре (обнаруживают в крови при аутоиммунном гепатите 1-го типа)

При диагностике первичного билиарного цирроза:

- титр АМА-М2;

Диагностика болезни обмена веществ:

- $\alpha_1$ -антитрипсин (выявление врожденного дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина).
- концентрация церулоплазмينا (исключение болезни Вильсона-Коновалова)
- $\alpha$ -фетопротейн (исключение гепатоцеллюлярной карциномы).

#### *Дополнительные исследования*

- клинические анализы крови: средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците
- общий анализ мочи;
- клубочковая фильтрация (при подозрении на развитие гепаторенального синдрома);
- содержание криоглобулинов – для выявления криоглобулинемии;
- копрограмма на содержание скрытой крови в кале (при подозрении на кровотечение).

### **13.4 инструментальные исследования:**

#### *Обязательные инструментальные исследования*

1. УЗ-исследование органов брюшной полости: печень, селезенка, система воротной вены, селезеночная вена, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки.
  - Заметное повышение эхогенности печени указывает на наличие жировой дистрофии или фиброза, однако показатель неспецифичен.
  - Увеличение селезенки, расширение сосудов воротной системы и видимые коллатерали свидетельствуют о наличии портальной гипертензии.

- При УЗИ легко можно выявить даже небольшое количество жидкости, однако определение объема жидкости при УЗИ может быть не точным.
- 2. ЭГДС: при установлении диагноза цирроза печени обязательно ее проведение для определения степени выраженности варикозного расширения вен. При их отсутствии эндоскопическое исследование повторяют с интервалом 1 раз в 2 года.

*Дополнительное инструментальное обследование*

1. Допплерографическое исследование сосудов печени и селезенки (с целью диагностики типа портальной гипертензии, линейной скорости кровотока ВВ, СВ, исключение тромбозов и т.д.);
2. КТ или МРТ с контрастированием при подозрении образований печени и других органов брюшной полости (н-р, ГЦК);
3. УЗ-исследования малого таза – для исключения опухолевых образований малого таза;
4. ЭхоКГ – с целью дифференциальной диагностики портальной гипертензии.

**Диагностика осложнений.**

**Асцит** – патологическое накопление жидкости в брюшной полости. В течение первого года от момента появления асцита выживаемость составляет от 45 до 82% больных, в течение 5 лет – менее 50%. Классификация по шкале оценки асцита (International Ascites Club, 2003) (таблица №5).

Таблица №5. Классификация асцита

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

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

**Обязательное обследование**

- Клеточный состав:
  - количество эритроцитов в асцитической жидкости превышает 10000/мл – можно предполагать наличие у больного злокачественных новообразований или травматических повреждений
  - в норме количество лейкоцитов в асцитической жидкости менее 500 клеток/мл; полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) - менее 250 клеток/мл<sup>3</sup>. При увеличении этих показателей можно предполагать наличие бактериального перитонита
  - повышение числа лимфоцитов в асцитической жидкости - признак туберкулезного перитонита или перитонеального карциноматоза
- Общий белок;

Альбуминовый градиент (SAAG). Расчет альбуминового градиента (serum albumin-ascites gradient, SAAG), точность 97%:

*Альбуминовый градиент = альбумин сыворотки крови – альбумин АЖ*

- если градиент  $\geq 11$  г/л, то присутствует портальная гипертензия
- если градиент  $< 11$  г/л, то портальная гипертензия отсутствует (с 97% точностью)

*Дополнительное обследование (при подозрении на инфекцию АЖ).*

- культуральные исследования перед АБТ

**Спонтанный бактериальный перитонит.** Клинический диагноз СБП без исследования АЖ некорректен (таблица №6). Диагностические критерии СБП (уровень А1):

- инфекция асцитической жидкости при отсутствии видимого источника
- чаще на поздней стадии ЦП
- количество полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) в асцитической жидкости  $> 250/\text{мм}^3$
- положительный результат АЖ на бактериальный посев
- возможно сочетание со спонтанной бактериальной эмпиемой плевры.
- *посев крови должен проводиться у всех пациентов с подозрением на СБП (уровень А1).*

Таблица №6. Варианты СБП

Варианты	Исследование АЖ		Возможные причины / комментарии
	Посев	ПМЯЛ/ $\text{мм}^3$	
СБП	+	$\geq 250$	
Немикробный нейтрофильный	-	$\geq 250$	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Предшествующая АБТ</li> <li>● Технические погрешности взятия АЖ и ее культивирования</li> <li>● Самостоятельно разрешившийся СБП</li> </ul>
Мономикробный не-нейтрофильный	+ (1 м/о)	$< 250$	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Чаще фаза колонизации</li> <li>● Прогрессирует до СБП в 62-86%</li> </ul>
Полимикробный не-нейтрофильный	+	$< 250$	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Повреждение кишечника во время парацентеза</li> </ul>

**Печеночная энцефалопатия (ПЭ)** (таблица №7):

- спектр потенциально обратимых нейропсихических изменений у пациентов с дисфункциями печени при отсутствии первичной неврологической и/или метаболической патологии
- включает проявления метаболической энцефалопатии, атрофии головного мозга, отека головного мозга и их комбинации
- достоверно ухудшает прогноз

Таблица №7. Классификация ПЭ:

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

Таблица №8. Стадии ПЭ (критерии West-Haven)

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
<b>0</b>	Не изменено	↓ внимания и памяти (при целенаправленном исследовании)	Не изменено	↑ время выполнения психометрических функций
<b>1</b>	Дезориентация. Нарушение ритма сна и бодрствования	↓ способности к логическому мышлению, вниманию, счету	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия
<b>2</b>	Летаргия	Дезориентация во времени, ↓↓ способности к счету	Апатия / агрессия, неадекватные реакции на внешние раздражители	Астериксис, выраженная дизартрия, гипертонус
<b>3</b>	Сопор	Дезориентация в пространстве. Амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис, нистагм, ригидность
<b>4</b>	Кома	---	---	Атония, арефлексия, отсутствие реакции на боль

Таблица №9. Шкала комы Glasgow

Функциональные пробы	Характер реакций	Баллы
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

Диагностика ПЭ базируется на совокупности следующих данных:

- характерные клинические проявления
- наличие провоцирующих факторов (таблица №10)
- лабораторные данные
- психометрические тесты
- электрофизиологические тесты
- радиографические исследования
- исключение других причин энцефалопатии

Таблица №10. Провоцирующие факторы ПЭ

Лекарства / токсины	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Бензодиазепины</li> <li>▪ Наркотики</li> <li>▪ Алкоголь</li> </ul>
↑продукция (катаболизм), абсорбция или поступление $\text{NH}_3$ в головной мозг	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Избыточное потребление белка с пищей</li> <li>▪ ЖК-кровотечение</li> <li>▪ Инфекции</li> <li>▪ Электролитные нарушения (гипокалиемия)</li> <li>▪ Запор</li> <li>▪ Метаболический алкалоз</li> </ul>
Дегидратация	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Рвота</li> <li>▪ Диарея</li> <li>▪ Кровотечение</li> <li>▪ Назначение диуретиков</li> <li>▪ Парацентез в больших объемах</li> </ul>
Портосистемное шунтирование	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Шунтирующие операции (30-70%)</li> <li>▪ Спонтанные шунты</li> </ul>
Сосудистая окклюзия и ГЦК	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Тромбоз воротной вены</li> <li>▪ Тромбоз печеночной вены</li> </ul>

**Обязательное обследование:**

- Биохимические тесты
  - отражают нарушения функции печени и электролитный дисбаланс (чаще гипонатриемия и гипокалиемия)
  - позволяют исключить другие причины мозговой дисфункции (гипогликемия, уремия, интоксикация)
  - Аммиак:
    - повышение > 2 раза при ПЭ, но не отражает прогрессирование ПЭ;
    - повышение постпрандиального уровня более точно при ПЭ.
- Психометрические тесты ПЭ
  - нарушения почерка;
  - тест Рейтана на соединения чисел был рекомендован рабочей группой 11 Всемирного Конгресса Гастроэнтерологов (таблица №11).

**Тест на соединение чисел**

Фамилия пациента \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

Время, затраченное на выполнение задания \_\_\_\_\_

Фамилия лица, проводящего тестирование \_\_\_\_\_

№ истории болезни \_\_\_\_\_

Подпись пациента \_\_\_\_\_

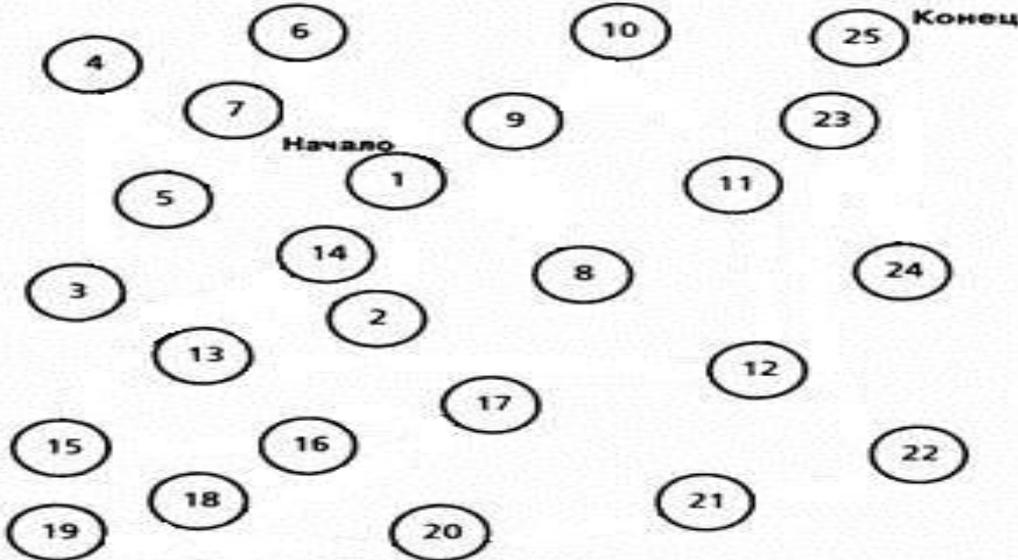


Таблица №11. Интерпретация результатов теста связи чисел

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

**Недостатки**

- приемлем для оценки умеренно выраженной ПЭ

- требует времени
- неспецифичен

Наибольшее применение имеют

- тест связи чисел (NCT, Number Connection Test)
- оценка времени реакции на звуковые и зрительные раздражители
- PNES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score)\*
- включает тест связывания чисел А и В, тест с цифровыми символами, рисование линии, порядковый точечный тест
- занимает 10-20 минут

*Дополнительные обследования*

1. Электрофизиологические тесты ПЭ:

- ЭЭГ
- 2-стороннее синхронное снижение частоты, затем уменьшения амплитуды волн, затем - появление трехфазных потенциалов (ПЭ III) исчезновение нормального  $\alpha$ -ритма
- более тонкие исследования требуют компьютерного анализа

2. Критическая частота 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)

3. Радиографические исследования ПЭ:

- КТ головного мозга. Показана в случаях подозрения на наличие других причин энцефалопатии (субдуральная гематома, травма и др.). Позволяет оценить наличие, локализацию и выраженность отека мозга.
- МРТ головного мозга. Более точна в выявлении отека мозга. Характерно повышение интенсивности сигнала в базальных ганглиях на T<sub>1</sub>-взвешенных изображениях.

### **Варикозное расширение вен пищевода (ВРВ):**

- кровотечение из ВРВП – это наиболее частое летальное осложнение цирроза печени;
- при ЦП новые ВРВ развиваются в 5% случаев за 1 год и в 31% - за 3 года;
- прогрессирование зависит от стадии ЦП по Child-Pugh, этиологии ЦП (при алкогольной – быстрее);
- кровотечение из ВРВ встречается у 25-40% пациентов с ЦП;
- смертность от активного кровотечения – 30%;
- риск повторного кровотечения в течение года – 70%;
- риск смерти пациентов от первого кровотечения составляет 20% в течение 6 недель наблюдения, в то же время в 40% случаев кровотечение прекращается спонтанно.

Корреляция между наличием ВРВП и тяжестью заболевания печени

- пациенты класса А по шкале Чайлд – Пью: в 40% случаев имеются ВРВП

- пациенты класса С по шкале Чайлд – Пью: в 85% случаев имеются ВРВП
- у некоторых пациентов развитие ВРВП и кровотечение может возникать на ранних стадиях заболевания, даже при отсутствии цирроза.
- пациенты с гепатитом С и мостовидным фиброзом: в 16% случаев имеются ВРВП

*Риск кровотечения:*

- риск кровотечения и размер (диаметр) ВРВ коррелируют независимо
- правило Laplace: Незначительное расширение диаметра сосуда приводит к значительному повышению давления на его стенку
- ряд авторов (Sarin S.K. et al.) считает фактором риска кровотечения диаметр ВРВ >5 мм

Внешний вид ВРВ: «красные знаки» - предикторы риска кровотечения из ВРВ:

- симптом красного рубца (Red wale mark) - вытянутая красная прожилка, напоминающая вельветовый рубчик
- вишневые красные пятна (Cherry red spots) – плоские вишнево-красные покраснения, находящиеся обособленно поверх ВРВ
- пятна от кровоизлияний – плоские красные пятна, находящиеся обособленно поверх ВРВ и напоминающие кровавые волдыри
- диффузная эритема – сплошное покраснение ВРВ

*Существует несколько классификаций ВРВ. Существует несколько классификация, но наибольшее распространение получила эндоскопическая классификация ВРВ по К.-J. Raquet (1983 г.):*

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.

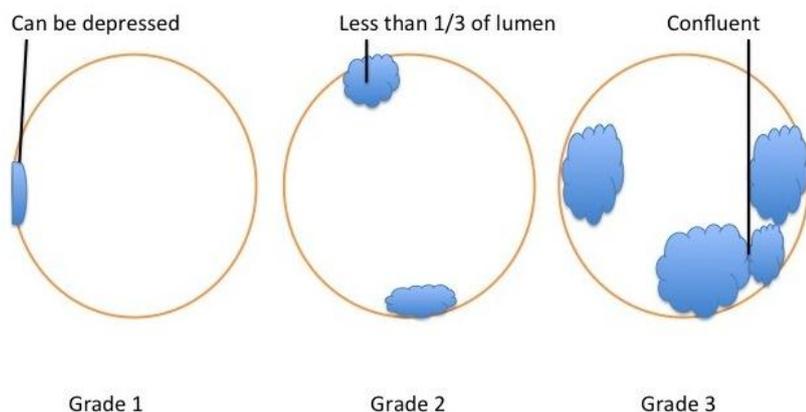
4 степень. В просвете пищевода — множественные варикозные узлы, не спадающиеся при сильной инсуффляции воздухом. Слизистая оболочка над венами истончена. На верхушках вариксов определяются множественные эрозии и/или ангиоэктазии.

В соответствии с рекомендациями American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) классификация ВРВ на малые и большие варикозном расширении вен пищевода на основе отсечения 5 мм (таблица №12 и рисунок №1).

Таблица №12. Градации ВРВ

1 (малый)	Небольшой прямой варикозный узел
2 (средний)	Расширенный извилистый варикозный узел, занимающих менее одной трети просвета
3 (большой)	Большой в форме катушки варикозных узлов, занимающий более трети просвета

Рисунок №1.



**Гепаторенальный синдром (ГРС).** Различают два типа (таблица №12).

Таблица №13. Классификация ГРС:

Тип	Клинико-диагностические критерии
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжелое течение</li> <li>• Снижение клиренса как минимум на 50% (&lt;20 мл/мин) в течение как минимум 2 недель или как минимум 2-кратное повышение креатинина плазмы &gt;220 мкмоль/л</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Менее тяжелое течение</li> <li>• Характерно наличие асцита, резистентного к диуретикам</li> </ul>

*Критерии ГРС (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.

*Обязательные обследования:*

- креатинин сыворотки крови, ОАМ

*Дополнительные обследования:*

- проба Нечипоренко, суточная протеинурия

### **Гепатопульмональный синдром (ГПС)**

– комплекс структурно-функциональных изменений легких у пациентов с заболеваниями печени, характеризующийся дилатацией прекапилляров и гипоперфузией базальных отделов, проявляющийся гипоксемией и одышкой, усиливающимися в вертикальном положении (ортодеоксия и платипноэ). Встречается у 4-47% пациентов с хроническими заболеваниями печени, у 60% - с Child C. Тяжелая гипоксемия ( $PaO_2 < 60$  мм рт. ст.) при отсутствии ССЗ у пациента с заболеванием печени свидетельствует о ГПС. Диагностировать у пациентов гепато-пульмональный синдром очень важно, потому что это влияет на прогноз летальности - в среднем в течение 2.5 лет (Krowka MJ).

Начальная диагностика предполагаемого гепатопульмонального синдрома включает определение насыщения крови кислородом / измерение  $PaO_2$ , выполненное у пациента, лежащего на спине. Показатель меньше чем 70 мм Hg характерен для гепатопульмонального синдрома. /Krowka MJ, Cortese DA/. Исследование ФВД необходимо для исключения обструктивного синдрома, рентгенограмма органов грудной клетки должна помочь исключить паренхиматозные заболевания легких, такие как инфильтрация, или плевральный выпот, который тоже может вызвать гипоксию. Диагноз гепатопульмонального синдрома подтверждается фактом наличия легочной гипертензии, диагностированной с помощью инфузии технеция 99, легочной ангиографии, контрастной эхокардиографии/Krowka MJ, Pogaiko MK, Plevak DJ, et al/. Контрастная эхокардиография, как полагают, является самым чувствительным методом, который позволяет обнаружить внутрилегочное сосудистое расширение /Lange PA, Stoller JK./ Появление контраста (пузырьков или краски) в левом желудочке, после его появления в правом предсердии является признаком интрапульмонарного шунта.

*Для ГПС характерна триада:*

- наличие заболевания печени
- повышение альвеолярно-артериального градиента ( $PAO_2 - PaO_2$ ;  $N < 10$ )
- внутрилегочная сосудистая дилатация (увеличение диаметра сосудов капиллярного русла от 15 до 160 мкН при норме 8-15 мкН)

*Обязательное обследование.*

- ЭхоКГ с контрастным усилением. Контрастная эхокардиография – является самым чувствительным методом, который позволяет обнаружить внутрилегочное сосудистое расширение (Lange PA, Stoller JK). Появление контраста (пузырьков или краски) в левом желудочке, после его появления в правом предсердии, показывает интрапульмонарный шунт. Используются контрастные препараты с диаметром микрочастиц  $> 20$  мкН и оценивается их наличие в левых отделах сердца;

- рентгенограмма органов грудной клетки с целью исключения паренхиматозных заболеваний легких.  
*Дополнительное обследование.*
- Сканирование с микроаггрегированным альбумином, меченным Tc99m\*
- Артериография легких\*

### **13.5 показания для консультации специалистов:**

- *офтальмолог*: обязательное исследование с применением щелевой лампы для обнаружения колец Кайзера – Флейшера;
- *кардиолог*: при выраженных явлениях 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 решении вопроса о противовирусной терапии;
- *хирург-трансплантолог*: для определения возможности и целесообразности трансплантации печени;
- *онколог*: для определения метода лечения ГЦК, других образований ОБП и МТ;
- *невропатолог*: с целью дифференциальной диагностики печеночной энцефалопатии;
- *гематолог*: с целью терапии синдрома гиперспленизма, дифференциального диагноза гиперспленизма;
- *консультация хирурга-интервенциониста*: с целью решения вопроса о TIPS или парциальной эмболизации селезеночной артерии.

### **13.6 Дифференциальный диагноз.**

- *Обструкция желчевыводящих путей*. Характерны желтуха с лихорадкой или без нее, боли в животе. Типично увеличение концентрации билирубина и активности щелочной фосфатазы и трансаминаз. При УЗИ, КТ, МРТ обнаруживают расширение внутрипеченочных желчных протоков и общего желчного протока, иногда – причину обструкции (например, камень).
- *Алкогольный гепатит*: желтуха, лихорадка, лейкоцитоз с ядерным сдвигом влево, симптомы алкогольной болезни печени, алкогольный анамнез. Для подтверждения диагноза проводят УЗИ печени (признаки цирроза, портальной гипертензии), в ряде случаев возникает необходимость в биопсии печени.
- *Токсическое воздействие ЛС и других веществ*: указание в анамнезе на их употребление. Необходимо помнить, что к жировой дистрофии печени и фиброзу может приводить длительное парентеральное питание.
- *Вирусные гепатиты*. В анамнезе могут быть указания на желтуху, дискомфорт в животе, тошноту, рвоту, увеличение активности трансаминаз. Клиническая картина может варьировать от минимальных симптомов (при хроническом гепатите С) до фульминантной печеночной недостаточности. Для установления диагноза необходимо проведение серологического исследования на маркеры вирусов.
- *Аутоиммунный гепатит*. Чаще наблюдается у женщин молодого возраста. Характерна выраженная слабость в сочетании с желтухой. В дебюте заболевания

отмечается повышение активности трансаминаз, в последующем – типичные признаки хронического поражения печени: повышение концентрации билирубина, снижение содержания протромбина, повышение МНО. Часто обнаруживается поликлональная гипергаммаглобулинемия. Для установления диагноза необходимо обнаружение антиядерных АТ, АТ к гладкомышечным клеткам, АТ к печеночно-почечным микросомам.

- *Первичный билиарный цирроз*. Наиболее типичен для женщин в возрасте 40-60 лет. Для ранней стадии характерно бессимптомное течение со случайным выявлением повышения щелочной фосфатазы. Отмечают слабость, кожный зуд и, позднее, желтуху. Активность трансаминаз обычно увеличена незначительно. В 90% случаев можно обнаружить антимитохондриальные АТ.

- *Первичный склерозирующий холангит*. Чаще возникает у мужчин в возрасте 20-30 лет. Часто диагностируют у бессимптомных пациентов с повышенной активностью щелочной фосфатазы, особенно у больных с диагностированными воспалительными заболеваниями толстой кишки (обычно с неспецифическим язвенным колитом). Характерны желтуха, зуд, боли в животе, похудение. Активность трансаминаз обычно повышена не более чем в 5 раз. Диагноз устанавливают при эндоскопической холангиографии, при наличии противопоказаний к последней – МРТ в холангиорежиме.

- *Неалкогольная жировая болезнь печени*. Характерна для людей с ожирением, страдающих сахарным диабетом и имеющих гиперлипидемию. Характерно увеличение ГГТП. При УЗИ выявляют признаки жировой инфильтрации печени (стеатоз). Для уточнения диагноза и стадии заболевания показано проведение биопсии печени. При наличии противопоказаний к биопсии возможно применение неинвазивных методов диагностики (FibroTest, FibroMax).

- *Врожденная патология*. а) наследственный гемохроматоз. Клинический дебют характерен для мужчин 35-40 лет. Наблюдают повышенную утомляемость, боли в животе, артралгии, нарушение половой сферы (импотенцию/аменорею), гепатомегалию, гиперпигментацию (типичен «бронзовый» цвет кожных покровов), похудание, спленомегалию. На поздних стадиях заболевания возникают желтуха, асцит. Для установления диагноза необходимо определение мутации гена HFE (C282Y, R63D), насыщения трансферрина и концентрация в крови ферритина. Биопсия печени (для окраски на железо) при подозрении на гепатоцеллюлярную карциному на фоне гемохроматоза.

б) *болезнь Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация)*. Начинается, как правило, в молодом возрасте, симптоматика переменчива: слабость, потеря аппетита, боли в животе, тремор, нарушения координации, мышечная дистония, психические нарушения. Поражение печени варьирует от невыраженных изменений до фульминантной печёночной недостаточности. Типично повышение активности трансаминаз, билирубина. Щелочная фосфатаза в пределах нормы. Диагноз предполагают при снижении концентрации церулоплазмينا и выявлении колец Кайзера – Флейшера (при исследовании роговицы щелевой лампой). Для подтверждения диагноза проводят исследование экскреции меди с суточной мочой и биоптатов печени с определением содержания в них меди. При отсутствии убедительных данных за диагноз на

основании всех вышеперечисленных методов исследования обосновано генетическое исследование на мутации гена АТР7В.

в) недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина.

- *Застой печени при ХСН.* Характерны симптомы ХСН, гепатомегалия, спленомегалия, тяжесть в правом подреберье, повышение трансаминаз (обычно незначительное), билирубина, возможно повышение МНО и снижение альбумина. Для подтверждения диагноза необходимо проведение ЭхоКГ, доплерографии печени и её сосудов. Дополнительным диагностическим признаком ХСН может служить мозговой натрий-уретический пептид. Длительная ХСН может привести к развитию кардиального фиброза печени.

- *Холестаз.* Характерны желтуха, повышенная активность щелочной фосфатазы и трансаминаз, которые могут быть обусловлены побочными эффектами ЛС или проявляться на фоне сепсиса. Информативно проведение биопсии печени.

- *Обструктивные нарушения в системе в системе печёночных вен (синдром Бадда- Киари).* Типичны гепатомегалия, боли в животе, тошнота и рвота, рефрактерный асцит, желтуха. Для установления диагноза необходимо провести доплерографию выносящих сосудов печени.

- *Криптогенный цирроз печени* при отсутствии клинико-лабораторных признаков других причин цирроза печени.

#### **Дифференциальный диагноз портальной гипертензии:**

- пресинусоидальная
  - тромбоз ВВ
  - портальный фиброз
  - инфильтративные поражения
- синусоидальная
  - ЦП
- постсинусоидальная
  - веноокклюзионная болезнь
  - синдром Budd-Chiari

#### **Дифференциальный диагноз печеночной энцефалопатии:**

- внутричерепными патологическими состояниями: субдуральной гематомой, внутричерепным кровотечением, инсультом, опухолью головного мозга, абсцессом головного мозга.
- инфекциями: менингитом, энцефалитом.
- метаболической энцефалопатией, развившейся на фоне гипогликемии, электролитных нарушений, уремии.
- токсической энцефалопатией, вызванной приемом алкоголя, острой интоксикацией, энцефалопатией Вернике.
- токсической энцефалопатией, возникшей на фоне приема лекарственных препаратов: седативных и антипсихотических средств, антидепрессантов, салицилатов.
- послесудорожной энцефалопатией.

**Дифференциальный диагноз асцита.** Дифференциальный диагноз причин развития асцита в зависимости от уровня сывороточноасцитического градиента (по Rimola A.) (таблица №13):

Таблица №14. Дифференциальный диагноз по SAAG

Градиент $\geq 1,1$ г/дл (11 г/л) (портальная гипертензия)	Градиент $< 1,1$ г/дл (11 г/л)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цирроз печени</li> <li>• Алкогольный гепатит</li> <li>• Сердечная недостаточность</li> <li>• Констриктивный перикардит</li> <li>• Тромбоз потальной вены</li> <li>• Синдром Бадда-Киари</li> <li>• Метастазы в печень</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Карциноматоз брюшины</li> <li>• Туберкулезный перитонит</li> <li>• Панкреатический асцит</li> <li>• Билиарный асцит</li> <li>• Нефротический синдром</li> <li>• Серозит</li> </ul>

Таблица №15. Дифференциальный диагноз СБП

Спонтанный бактериальный перитонит	Вторичный бактериальный перитонит
отсутствие интраабдоминального источника инфекции	имеется источник инфицирования (парацентез, повреждение кишечника и т.д.)
содержание ПМЯЛ более 250 в 1 мм <sup>3</sup>	содержание ПМЯЛ $\geq 250$ в 1 мм <sup>3</sup> .
(+) результат посева АЖ, чаще мономикробная культура	(+) результат посева АЖ, полимикробной культуры

**Дифференциальный диагноз ГРС\*:**

- гломерулонефрит,
- васкулит
- острый тубулярный (канальцевый) некроз (ОТН)
- другие преренальные заболевания

\* ГРС – диагноз исключения; ОТН и другие преренальные заболевания потенциально обратимы и имеют лучший прогноз.

### 13. Цели лечения:

- этиотропная терапия
- предупреждение развития осложнений цирроза печени (кровотечения из варикозно расширенных вен, асцита, печёночной энцефалопатии, спонтанного бактериального перитонита и т.д.)
- подбор длительной терапии развившихся осложнений
- повышение качества и продолжительности жизни больных циррозом печени
- подготовка пациента к ТП

### 14. Тактика лечения.

Ограничивают психические и физические нагрузки. При общем хорошем состоянии рекомендуются лечебная ходьба, лечебная гимнастика.

Женщины с активным циррозом печени должны избегать беременности.

Медикаментозная терапия определяется характером основных проявлений заболевания.

*Общие принципы для больных с циррозом печени:*

- отдыхать, как только почувствуют усталость;
- не поднимать тяжести (это может спровоцировать желудочно-кишечное кровотечение);
- рекомендуемая частота стула 1-2 раза в день;
- при задержке жидкости в организме (отеки, асцит) необходимо ограничение приема поваренной соли, жидкости - до 1000-1500 мл в сутки;
- рекомендовать ежедневно измерять вес тела, окружность живота на уровне пупка (увеличение окружности живота и веса тела говорит о задержке жидкости);
- ежедневно считать баланс жидкости за сутки (диурез): подсчитывать объем всей принимаемой внутрь жидкости (чай, кофе, вода, суп, фрукты и т.д.) и подсчитывать всю жидкость, выделяемую при мочеиспускании. Количество выделяемой жидкости должно быть примерно на 300-500 мл больше, чем количество принятой жидкости.
- для контроля степени поражения нервной системы рекомендуется использовать простой тест с почерком: каждый день пациент записывать короткую фразу, например, "Доброе утро" в специальную тетрадь.

#### 14.1 Немедикаментозное лечение.

*Диета при циррозе печени. Исключаются из питания:*

- алкоголь;
- диетические рекомендации зависят от этиологии и осложнения цирроза печени.

Таблица №16. Критерии и степень нутритивной недостаточности

Критерии		Степень недостаточности			
		Норма	Легкая	Средняя	Тяжелая
Дефицит массы тела, % от ИМТ			10-15	16-25	>26
ТКЖС (мм)	Мужчины	>11,3	10<-<11,3	7,5<-<10	<7,5
	Женщины	>14,9	13,2<-<14,9	9,9<-<13,2	<9,9
Альбумин, г/л		35-50	30-35	25-30	<25
АЧЛ, /мм <sup>3</sup>		1600-4000	1200-1600	800-1200	<800

Таблица №17. Общие правила питания больных циррозом печени

Принципы питания	Характеристики
Отсутствие специальных условий	Большинство пациентов толерантны к потреблению нормального или повышенных количеств белка (1-1,5 г/кг)

Тяжелая мальнутриция	Использование препаратов аминокислот
Повышенные потребности в белке (инфекции, операции)	1,8 г/кг/сутки белка
Интолерантность к белку	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Препараты разветвленных аминокислот</li> <li>• Возможна модификация режима приема пищи, например, еда на ночь</li> </ul>
Специальные ситуации Асцит	Ограничение натрия

## **14.2 Медикаментозное лечение:**

### **14.2.1. Мероприятия соответствуют лечению предшествующего гепатита.**

*Этиологическая терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита В, С и Д (дельта) приведена вкратце, более полная информация указана в соответствующих протоколах.*

*При вирусной этиологии в фазе репликации вируса и отсутствии противопоказаний проводится противовирусная терапия, схемы которой соответствуют лечению соответствующего вирусного гепатита - С, В или Д:*

*- Цирроз печени в исходе хронического гепатита В*

а) класс А по Чайлд-Пью – пегилированный интерферон альфа-2а 180 мкг в неделю на протяжении 48 недель; энтекавир 0,5 мг/сут, тенофовир 300 мг/сутки, ламивудин 100 мг/сут или телбивудин 600 мг/сут длительно.

б) классы В, С по Чайлд-Пью – энтекавир 0,5 мг/сут, тенофовир 300 мг/сутки, ламивудин 100 мг/сут или телбивудин 600 мг/сут длительно.

*- Цирроз печени в исходе хронического гепатита D*

класс А по Чайлд-Пью – пегилированный интерферон альфа-2а 180 мкг в неделю или пегинтерферон альфа-2b 1,0-1,5 мкг/кг в неделю длительно

*- Цирроз печени в исходе хронического гепатита С*

а) класс А по Чайлд-Пью – пегинтерферон альфа-2а 180 мкг 1 раз в неделю, или пегинтерферон альфа-2b 1,5 мкг/кг в неделю в комбинации с рибавирином по 1000 – 1200 мг/сут длительно, не менее 1 года. При 1-м генотипе HCV возможно применение тройной терапии – теллапревира 2250 мг/сутки или боцепревира 2400 мг/сутки в сочетании с пегинтерфероном альфа 2а/альфа 2b и рибавирина в течение 48 недель. При этом продолжительность приема теллапревира составляет 12 недель, боцепревира – 44 недели. В связи с выраженностью нежелательных эффектов, усиливающихся при присоединении теллапревира или боцепревира, тройная терапия на стадии цирроза печени должна проводиться специалистами с опытом ведения подобных случаев в условиях центра, где может быть оказана специализированная помощь.

- На более продвинутых стадиях заболевания (класс В/С по Child) противовирусная терапия препаратами интерферона (в том числе в составе тройной терапии) возможна только под наблюдением специалистов с опытом ведения подобных случаев в условиях центра, где может быть оказана специализированная помощь.

- При возникновении гематологических нежелательных явлений на фоне противовирусной терапии, ограничивающих ее применение, возможно использование:

- человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим 300 мкг/нед подкожно) для нормализации/достижения оптимального уровня нейтрофилов
- стимуляторов гемопоэза (эритропоэтин альфа 40000 Ед/нед подкожно) для достижения оптимального уровня гемоглобина
- тромбopoэтин (50 мг в сутки внутрь) для коррекции тромбоцитопении

- возможно применение безинтерфероновых режимов противовирусной терапии на основе новых молекул

#### *14.2.2. Лечение осложнений*

**Асцит** (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»). Развитие асцита 2 степени и 3 степени у пациентов с циррозом печени связано со снижением выживаемости, а ТП рассматривается как потенциальный вариант терапии (уровень В1). Пациенты с циррозом печени и асцитом имеют высокий риск развития других осложнений заболевания печени, рефрактерного асцита, СБП, гипонатриемии или ГРС.

Основные принципы терапии:

##### 1. Первая линия

- исключение употребления алкоголя, если пациент продолжает прием;
- ограничение поваренной соли в диете и обучение диетическим рекомендациям;
- комбинированная двойная терапия диуретиками: спиронолактон + фуросемид перорально однократно в сутки;
- прекратить нестероидные противовоспалительные препараты;
- решение вопроса о трансплантации печени.

##### 2. Вторая линия

- прекращение прием бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина;
- добавление в терапию мидодрина, особенно пациентам с выраженной гипотонией;
- с терапевтической целью парацентез  
решение вопроса о трансплантации печени;
- решение вопроса о трансюгулярном внутрипеченочном портосистемном шунтирование (TIPS).

Первая линия лечения

Алкогольное поражение печени является одним из обратимых причин заболевания печени. Одним из наиболее важных шагов в лечении асцита в этой ситуации заключается в лечении основного заболевания, прекратив употребление алкоголя (табл. 4). В течение нескольких месяцев, воздержание может привести к

резкому улучшению обратимой составляющей алкогольной болезни печени. По данным исследований 75% пациентов с алкогольным циррозом печени на стадии Чайлд-Пью класс С при прекращении приема алкоголя имеют 3-летнюю выживаемость.

### ***Немедикаментозная терапия:***

- Задержка натрия почками это процесс, исходно лежащий в основе задержки в организме жидкости и образования асцита. Эта ситуация возникает за несколько месяцев до нарушения выделения почками воды.
- Назначение строгого постельного режима не показано.
- Ограничение жидкости не показано до тех пор, пока содержание натрия в сыворотке <120 ммоль/л.
- Величина потери жидкости и изменения веса напрямую связаны с балансом натрия.
- Умеренное ограничение потребления соли является важным компонентом управления асцита (ежедневное потребление натрия 80-120 ммоль / сутки, что соответствует 4.6-6.9 г соли / день) (уровень В1).
- Нет никаких данных, чтобы рекомендовать ограничение жидкости у больных с асцитом при нормальной концентрации сывороточного натрия (уровень В1).
- Взвешивание должно проводиться ежедневно до тех пор, пока диурез не станет удовлетворительным.
- Полезно определение экскреции натрия (случайные величины концентрации от 0 ммоль/л до более, чем 100 ммоль/л) в течение 24 часов с одновременным определением креатинина.
- Главной целью лечения является увеличение выделения натрия с мочой до более, чем 78 ммоль/день, т.е. больше, чем прием 88 ммоль/день минус 10 ммоль/день.
- Обычно нестимулированная экскреция натрия >78 ммоль/день отмечается только у 10-15% больных.

### ***Медикаментозная терапия.***

Диуретики:

- пациенты с первым эпизодом асцита 2 степени (умеренный) должны получать антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон, в монотерапии, начиная с 100 мг / день со ступенчатым увеличением каждые 7 дней (с шагом 100 мг) до максимальной дозы 400 мг / день при отсутствии ответа (уровень А1).
- есть исследования, в которых доказана эффективность назначения торасемида в схемах лечения асцита вместо фуросемида.
- у пациентов, которые не реагируют на антагонисты альдостерона, со снижением массы тела менее 2 кг в неделю, или у пациентов с развитием гиперкалиемии, фуросемид должен быть добавлен со ступенчатым увеличением дозы от 40 мг/день до максимальной 160 мг / сут (с шагом в 40 мг) (уровень А1).

- при низком весе и/или незначительном асците: спиронолактон 50 мг + фуросемид 20 мг.
- необходим регулярный мониторинг клинических и биохимических показателей в течение первого месяца лечения (уровень A1).
- у пациентов с рецидивирующим асцитом рекомендована комбинированная терапия антагонистами альдостерона + фуросемид, доза которого должна быть увеличена последовательно в соответствии с ответом на диуретики, как описано выше (уровень A1).
- максимальная рекомендуемая потери веса во время терапии диуретиками должна быть 0,5 кг / сутки у больных без отеков и 1 кг / день у пациентов с отеками (уровень A1).
- цель длительного лечения заключается в поддержании пациентов без асцита с минимальной дозой диуретиков. Таким образом, после разрешения асцита доза диуретиков должно быть уменьшена и прекращена позже (уровень B1).
- с осторожностью следует применять диуретики у пациентов с почечной недостаточностью, гипонатриемией, или изменением концентрации калия в сыворотке.
- уровни сывороточного калия должен быть откорректирован до начала терапии диуретиками.
- мочегонные средства, как правило, противопоказаны у пациентов с выраженной печеночной энцефалопатией (уровень B1).
- все диуретики должны быть прекращены, если есть тяжелая гипонатриемия (натрий сыворотки <120 ммоль/л), прогрессирующая почечная недостаточность, ухудшение печеночной энцефалопатии, мышечные судороги (уровень B1).
- фуросемид должен быть остановлен, если развилась тяжелая гипокалиемия (<3 ммоль/л). Антагонисты альдостерона должны быть прекращены, если у пациентов развивается тяжелая гиперкалиемия (калий сыворотки >6 ммоль/л) (уровень B1).
- при развитии гинекомастии на фоне приема спиронолактона, необходима замена спиронолактона амилоридом (менее эффективен).
- эффективность мочегонной терапии и ограничение натрия оценивается у стабильных пациентов без осложнений (н-р, кровотечение, инфекции) (Уровень B1).
- р-р альбумина 20% в/в при подтвержденной гипоальбуминемии, продолжают инфузии под контролем альбумина сыворотки.  
*Внутривенное введение р-ра альбумина: еженедельные инфузии 25 г альбумина в течение года с последующим в/в введением каждые 2 недели демонстрируют улучшение выживаемости по сравнению с монотерапией диуретиками.*

Ведение пациентов с асцитом 3 степени:

- При асците 3 степени парацентез большим объемом (LVP) может рассматриваться первой линией терапии (степень 3) (уровень A1).

- LVP должна быть завершена за один сеанс (уровень A1).
- при LVP обязательно введение альбумина (8 г на литр удаленной асцитической жидкости) для предотвращения циркуляторной дисфункции после LVP (уровень A1).
- У пациентов, перенесших LVP более 5 литров асцитической жидкости, использование плазмозаменителей, кроме альбумина, не рекомендуется, поскольку они менее эффективны в профилактике циркуляторной дисфункции (уровень A1).
- У пациентов, перенесших LVP менее 5 литров асцитической жидкости, риск развития дисфункции кровообращения после парацентеза низок, рекомендуемые дозы альбумина ниже
- После LVP, пациенты должны получать минимальную дозу диуретиков для предотвращения повторного накопления асцита (уровень A1).

#### *Рекомендации по рефрактерному асциту;*

- Проведение повторных парацентезов большим объемом (LVP) в сочетании с в/в введением альбумина 8 гр на 1 литр удаленной асцитической жидкости является первой линией лечения рефрактерного асцита (уровень A1).
- Диуретики следует прекратить у пациентов с рефрактерным асцитом, которые не выделяют натрий (Na) >30 ммоль/сутки на фоне терапии диуретиками.
- TIPS эффективно в управлении рефрактерного асцита, но сопряжено с высоким риском печеночной энцефалопатии и исследования не показали убедительных результатов по выживаемости в сравнении с повторяющимися LVP (уровень A1).
- TIPS следует рассматривать у пациентов с очень частыми эпизодами LVP или у тех, у кого парацентеза неэффективен (уровень B1).
- Разрешение асцита после TIPS медленно и большинство пациентов нуждаются в продолжении приема диуретиков и ограничении соли (уровень B1).
- TIPS не может быть рекомендовано у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, при уровне билирубина в сыворотке крови > 5 мг/дл, при INR (МНО) > 2 или CTP > 11 баллов, печеночной энцефалопатии > 2 степени или хронической печеночной энцефалопатии, сопутствующей активной инфекции, прогрессирующей почечной недостаточности, или тяжелых сердечно-легочных заболеваниях (уровень B1).
- В отдельных случаях TIPS может быть рекомендовано для пациентов с рецидивирующим симптоматическим гидротораксом (B2).
- Прогноз у больных с рефрактерным асцитом не благоприятный и поэтому они должны быть рассмотрены как кандидаты для трансплантации печени (уровень B1).
- Альтернативой парацентезу большого объема и TIPS может быть парциальная эмболизация селезеночной артерии, позволяющая добиться декомпрессии селезеночной артерии и снижения давления в портальной системе.

*Пациентам с асцитом противопоказаны:*

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) из-за высокого риска дальнейшей задержки натрия, гипонатриемии и почечной недостаточности (уровень А1).
  - препараты, которые снижают артериальное давление и почечный кровоток, такие как ингибиторы АПФ, антагонистов ангиотензина II или  $\alpha$ 1-адреноблокаторов рецепторов, которые не должны быть использованы у больных с асцитом из-за повышенного риска нарушения функции почек (уровень А1).
  - использование аминогликозидов связано с повышенным риском почечной недостаточности, их использование должно рассматриваться в случаях бактериальных инфекций с резистентностью к другим антибиотикам (уровень А1).
- У больных с асцитом без почечной недостаточности, использование контрастных веществ, не связано с повышенным риском нарушения почечной функции. (Уровень В1).
- У пациентов с почечной недостаточностью контрастные вещества следует использовать с осторожностью и рекомендуется использование общих профилактических мер почечной недостаточности (уровень С1).

**Спонтанный бактериальный перитонит:**

- 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 антибиотиками являются цефалоспорины третьего поколения (уровень А1).
- Альтернативные варианты включают комбинацию амоксициллина/клавулановой кислоты, и фторхинолоны, такие как ципрофлоксацин или офлоксацин.
  - Препараты первой линии:
    - цефотаксим 2 г через каждые 8 часов в/в стр;
    - цефтриаксон 1 г каждые 12-24 часа в/в стр;
    - амоксициллин с клавулановой кислотой 1/0,2 г каждые 6-8 часов в/в кап.
  - Другие препараты
    - ципрофлоксацин 200 мг в/в кап.каждые 12 часов;
    - офлоксацин 400 мг каждые 12 часов в/в кап.
    - норфлоксацин 400 мг в/в кап.каждые 12 часов.
- Рекомендовано проведение второй пункции 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.

- Ведение спонтанной бактериальной эмпиемы такое же, как и СБП.
- 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 АЖ (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 рецидивирующей СБП, и этим больным рекомендовано профилактическое назначение антибиотиков с целью снижения риска рецидива СБП:
  - Норфлоксацин 400 мг/сут внутрь - является методом выбора (уровень А1);
  - Альтернативные антибиотики включают (уровень доказательства не уточнен):
    - ципрофлоксацин 750 мг один раз в неделю, внутрь;
    - ко-тримоксазол 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 А1).

**Печеночная энцефалопатия.** (Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Review Article: The Modern Management of Hepatic Encephalopathy, J. S. Bajaj Disclosures Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31(5):537-547). Медикаментозное лечение ПЭ направлено на снижение продукции аммиака, увеличение связывания и/или выделения аммиака, а также прямое действие на неврологические проявления и модификацию портоколлатералей. L-орнитин-L-аспартат и фенилбутират имеют ограничения в отношении их доступности в США в силу противоречивости результатов исследований. Из числа исследованных препаратов, лактулоза и рифаксимин обладают наибольшей доказательной базой.

*Основные принципы терапии (ПЭ типа С)*

- компоненты терапии
  - воздействие на провоцирующие факторы (эффективны у 80% пациентов с ПЭ)
  - воздействие на патогенетические механизмы ПЭ (↓ уровня аммиака и другие)
- Этапы терапии
  - неотложная

– плановая (длительная)

#### *Воздействие на провоцирующие факторы*

- гиповолемия
- ЖКК
- гипокалиемия и/или метаболический алкалоз
- гипоксия
- прием седативных ЛС или транквилизаторов (особенно бензодиазепинов)
- инфекции (включая СБП)
- гематома и/или сосудистая окклюзия (тромбоз печеночных или воротной вен)

#### *Общие мероприятия*

- минимализация диагностических и лечебных манипуляций
- приподнятое на 30<sup>0</sup> изголовье
- увлажненный кислород
- клизмы –1-3 л, эффективнее с 20% лактулозой
- назогастральный зонд
  - при желудочном кровотечении
- коррекция гипокалиемии
- ограничение потребления белка
  - У пациентов с TIPS или другим искусственным ПС-шунтом с тяжелой ПЭ

#### *Медикаментозная терапия. Базисные препараты*

1. *лактолоза* способствует регрессу ПЭ в 70-80% случаев. Лактулоза является нерассасываемым дисахаридом, который ферментируется в толстом кишечнике. Обзор Cochrane не обнаружил значительной разницы в результатах у пациентов с и без лактулозы, тем не менее, использование лактулозы является базовым в лечении ПЭ.
  - лактулоза назначается per os при минимальной ПЭ, 1, 2 стадии ПЭ;
  - Начальная дозировка от 15-30 мл x 2-3 раза в сутки, с дальнейшим повышением дозы, под контролем клиники;
  - в виде клизм у пациентов со стадией 3 или прогрессированием ПЭ. Лактулоза в клизме смешивают с водой;
  - побочные эффекты лактулозы варьируются от незначительных (тошноты, рвоты и диарея) до тяжелых - обезвоживание организма, гипернатриемия и непроходимость кишечника, вздутие живота;
  - использование лактулозы, следовательно, должно быть осторожным, обязательно информирование пациентов и членов их семей в отношении возможных побочных эффектов.
2. *Рифаксимин*. Рифаксимин - невсасываемый антибиотик, который используется для лечения ПЭ в ряде европейских странах. Он имеет благоприятное воздействие и обзор Cochrane рекомендует использование невсасываемых антибиотиков.
  - суточная доза 1200 мг/сут
  - с учетом хорошей переносимости рифаксимины возможно его длительное использование

- данные последних исследований отмечают сокращение частоты госпитализаций после терапии рифаксимином в сравнении с лактулозой.
- 3. L-орнитин-L-аспартат обладает дозозависимым эффектом, предотвращая гипераммониемию при белковой нагрузке, эффективен в лечении умеренно выраженной ПЭ, эффект доказан в плацебо -контролируемых исследованиях.
- 4. ТП показана для небольшой группы пациентов с циррозом печени с тяжелой, резистентной к терапии ПЭ. У пациентов при этом должны быть исключены ряд состояний, например, дегенеративные заболевания головного мозга, злоупотребление алкоголем.

### **Гепаторенальный синдром.**

*Профилактика гепаторенального синдрома:*

- пациентам с СБП - терапия в сочетании с внутривенной инфузией альбумина, так как это снижает риск развития ГРС и улучшает выживание (уровень А1);
- есть данные свидетельствующие, что лечение пентоксифиллином снижает частоту ГРС у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом и циррозом;
- лечение норфлоксацином снижает частоту ГРС у пациентов с циррозом печени (уровень В2).

Пациенты с типом 1 ГРС должны находиться под тщательным наблюдением, как правило, в отделении интенсивной терапии (Уровень А1). Основные принципы ведения больных с 1 типом ГРС:

1. Параметры, подлежащие мониторингу, включают
  - ОАМ,
  - баланс жидкости
  - контроль артериального давления
  - контроль стандартных жизненно важных функций
  - контроль центрального венозного давления, что помогает в управлении балансом жидкости и предотвращает перегрузки объемом.
2. скрининг на сепсис
  - кровь, моча, АЖ должны быть взяты на бактериальный посев
  - пациенты, которые не имеют признаков инфекции должны принимать профилактические антибиотики (уровень С1).
3. использование бета-блокаторов. Нет убедительных данных о том, следует ли остановить или продолжить прием бета-блокаторов у пациентов с типом 1 ГРС, которые принимаются с целью профилактики варикозного кровотечения (уровень С1).
4. парацентез. У пациентов, которые имеют напряженный асцит, большие объемы парацентеза (LVP) в сочетании с альбумином облегчают состояние пациента (уровень В1).

### **Медикаментозная терапия 1 типа ГРС:**

- терлипессин 1 мг каждые 4-6 часов болюсно в сочетании с альбумином - первая линия терапии;
- эффективность терапии проявляется в виде улучшения функции почек, снижения сывороточного креатинина менее 133 мкмоль/л (1.5 мгдл);

- в случаях, когда креатинин сыворотки не уменьшается по крайней мере на 25% после 3 дней терапии доза терлипессина должна быть увеличена ступенчато до максимальной дозы 2 мг каждые 4 часа;
- у пациентов без снижения креатинина сыворотки лечение должно быть прекращено в течение 14 дней;
- рецидив 1 типа ГРС после прекращения терапии терлипессина отмечается редко. В этом случае лечение терлипессином должно быть возобновлено по схеме и является часто успешным (уровень А1).

*У пациентов, получающих терлипессин следует тщательно контролировать:*

- аритмии;
- появление висцеральной или периферической ишемии;
- препарат назначается в соответствии с показаниями и противопоказаниями.

*Альтернативная терапия (уровень В1):*

- норадреналин или мидодрин в сочетании с октреотидом
- сочетание с альбумином.

*Нефармакологическая терапия 1 типа ГРС:*

- 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 его использование в клинической практике может быть рекомендовано (Уровень В1).

**Медикаментозный ведение пациента со 2 типом ГРС:**

- терлипессин плюс альбумин является эффективным в 60-70% случаев;
- недостаточно количество данных о влиянии этого лечения на клинические исходы (уровень В1).

**Трансплантация печени является лучшим лечением для обоих типов ГРС:**

- ГРС должен быть купирован перед трансплантацией печени, так как это может улучшить результат выживаемости после пересадки печени (Уровень А1).
- У пациентов с ГРС, ответившими на терапию вазопрессорами следует рассматривать проведение только ТП.
- У пациентов с ГРС, которые не отвечают на терапию вазопрессорами, и нуждаются в поддержке почечной функции, как правило, рекомендована трансплантация печени с трансплантацией почек (Заместительная почечная терапия > 12 недель) (уровень В2).

**Ведение пациентов с циррозом и варикозными узлами маленького размера без признаков кровотечения** (Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации: Варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП), Июнь 2008).

Фармакологическая терапия

1. Висцеральные вазоконстрикторы.

- Некардиоселективные  $\beta$ -блокаторы. Около 30% больных не отвечают на терапию  $\beta$ -блокаторами, несмотря на адекватную дозировку. Эта категория пациентов может быть выявлена только при использовании инвазивных методов определения градиента печеночного венозного давления. Более того,  $\beta$ -блокаторы могут вызывать такие побочные эффекты, как слабость и импотенция, что влияет на приверженность больного назначениям врача, особенно среди молодых мужчин. Также  $\beta$ -блокаторы могут быть противопоказаны для применения по другим причинам.

- Лечение некардиоселективными  $\beta$ -блокаторами (пропранолол) и кардиоселективными  $\beta$ -блокаторами (карведилол), начинается с низких доз, с постепенным увеличением дозы до снижения уровня частоты сердечных сокращений на 25%, но не менее 55 ударов в минуту;

- режим дозирования:

- пропранолол 10-20 мг с дальнейшим титрованием дозы до терапевтической 50-60 мг/сутки

- карведилол с 6,25 мг с дальнейшим титрованием дозы до 25 мг в сутки

2. Венодилататоры.

- Нитраты. Изосорбид 5-мононитрат снижает портальное давление, но его применение у пациентов с циррозом печени ограничивается его системными вазодилаторными эффектами, часто приводящими к дальнейшему снижению кровяного давления и потенциально к (преренальному) повреждению почечной функции.

*Вазоконстрикторы и вазодилататоры.* Комбинированная терапия приводит к синергическому эффекту в уменьшении портального давления. Изосорбид 5-мононитрат в сочетании с  $\beta$ -блокаторами показал дополнительную эффективность в снижении портального давления особенно у пациентов, не ответивших на монотерапию  $\beta$ -блокаторами. Тем не менее, этот положительный эффект может быть нивелирован отрицательным воздействием на функцию почек и долгосрочной смертности, особенно у пациентов старше 50 лет. Следовательно, стандартное применение комбинированной терапии не рекомендуется.

**Варикозные узлы среднего/большого размера без признаков кровотечения:**

- $\beta$ -блокаторы;

- лигирование EVL с целью профилактики первичного кровотечения из ВРВП, проводится также если  $\beta$ -блокаторы противопоказаны и при отсутствии ответа на  $\beta$ -блокаторы.

**Ведение пациентов с варикозным расширением вен ЖКТ и кровотечением** (Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации: Варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП), Июнь 2008). При ведении пациентов с варикозным расширением вен ЖКТ и кровотечением возможны следующие варианты лечения. Хотя эти методы эффективны для остановки кровотечения, ни один из них, за исключением эндоскопической терапии, не показал своего влияния на уровень смертности.

**Фармакологическая терапия**

## 1. Висцеральные вазоконстрикторы

- Вазопрессин (аналоги):
    - Терлипрессин. Эффективно останавливает кровотечения и оказывает положительное влияние на выживаемость. Терлипрессином достигается контроль кровотечения в 75-80% в первые 48 часов и 67% пациентов в течение пять дней, соответственно;
    - строгий контроль натрия сыворотки;
    - с осторожностью у больных с ишемической болезнью сердца и у пациентов с заболеваниями периферических сосудов, это может привести ишемическим осложнениям, аритмиям;
  - Соматостатин (аналоги). Фармакотерапия соматостатином (аналогами) эффективна для прекращения кровотечения, по меньшей мере, временно у более чем 80% пациентов. *Соматостатин может быть более эффективен, чем его аналог октреотид:*
    - *Соматостатин*. По сравнению с плацебо контроль кровотечения достигается в 63% против 46% соответственно, но преимущество в выживаемости не было доказано;
    - Режим дозирования: назначается во время кровотечения болюсно по 250 мкг п/к далее последующим 250 до 500 мкг/ч непрерывной инфузии, продолжается еще в течение 24 часов после остановки кровотечения;
    - влияние на градиент печеночного венозного давления дозозависимое (более высокие дозы более эффективны при сильном кровотечении);
    - соматостатин является столь же эффективным, как вазопрессин в управлении варикозного кровотечения; профиль безопасности превосходит вазопрессина.
    - *Октреотид*. является синтетическим аналогом соматостатина с длительным периодом полувыведения. Однако, последнее не проявляется гемодинамически;
    - В отсутствие убедительных данных, октреотид не рекомендуется в качестве монотерапии в остром периоде кровотечения из ВРВ;
    - сочетание терлипрессин + октреотид не имеет преимуществ перед монотерапией терлипрессином;
    - октреотид является эффективным в профилактике рецидивов кровотечения, при применении в сочетании с эндоскопической терапией;
    - октреотид вводят в стартовой дозе 25 мкг/час, с последующим введением от 25 до 50 мкг/ч;
    - соматостатин и октреотида имеют хороший профиль безопасности;
    - возможные побочные эффекты включают тенденцию к гипергликемии и боли в животе.
  - *Некардиоселективные  $\beta$ -блокаторы.*
- ## 2. Эндоскопическая терапия. Локальная терапия (не влияет на портальный кровоток или сопротивление):
- склеротерапия или эндоскопическое легирование варикозных узлов (EVL);
  - примерно 80-90% острых варикозных кровотечений успешно контролируется эндоскопической терапией;

- в настоящее время наиболее важным является эндоскопическое лигирование;
  - склеротерапия (ethoxysklerol, cyanoacrylate) и чрезкожная чрезпеченочная эмболизация ВРВП и желудка используются реже.
3. *Шунтирование* (снижает портальное давление):
- Хирургическое или радиологическое (трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование, TIPS).
4. *Баллонная тампонада в настоящее время используется реже*, так как существует высокая степень риска развития рецидива кровотечения после удаления баллона и риск серьезных осложнений. Тем не менее, *этот метод эффективен в большинстве случаев кровотечения, по крайней мере, временно, и может применяться в регионах, где невозможно использовать эндоскопические методы (лигирование и т.д.) и TIPS*. Он может способствовать стабилизации состояния пациента для последующего использования эндоскопических методов остановки кровотечения и/или TIPS. Основным недостатком этого метода является большое количество возможных серьезных осложнений:
- некроз пищевода;
  - разрыв пищевода;
  - аспирационная пневмония;
  - сдувания шара после шести часов снижает риск осложнений;
  - баллонная тампонада должна применяться только опытным врачом под контролем флюороскопии;
  - используется при отсутствии других методов терапии остановки кровотечений из ВРВ;
5. *Трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование при неэффективности вышеперечисленных методов терапии.*

**Синдром гиперспленизма.** Лечение назначается после консультации гематолога и при наличии клинической симптоматики.

1. с целью коррекции лейкопении (нейтрофилопении) - филграстим 0,5 - 1 МЛН ЕД/кг в сутки № 3-6

2. с целью коррекции аутоиммунной тромбоцитопении - элтромбопаг 25-50 мг в сутки, ежедневно

3. с целью коррекции анемии – эритропоэтин по 20 МЕ/кг массы тела п/к х 3 раза в неделю до нормализации гемоглобина и эритроцитов

4. с целью коррекции гиперспленизма - парциальная окклюзия селезеночной артерии.

**Гепатопульмонарный синдром.** Частота ГПС составляет 13-15% у пациентов с хронической болезнью печени (Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B). Особенность состоит в том, что кислородонасыщение при гепатопульмонарном синдроме может ухудшиться при компенсированной функции печени (Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA). Лечение пациента с гепатопульмонарным синдромом сложное. Успехи, описанные в ряде случаев, на малом контингенте пациентов, не были воспроизведены в больших исследованиях. (Krowka MJ, Poraiko MK).

Факторы, способствующие обратному развитию синдрома включают:

- молодой возраст;
- степень гипоксемии;
- нормализация сосудистых нарушений, выявленных на ангиограммах;
- хороший ответ на 100% кислород ( $PaO_2 > 200$  мм Hg).

**14.3 Профилактические мероприятия:** указаны в соответствующих разделах.

**14.4 Дальнейшее ведение:** динамическое наблюдение на амбулаторном этапе не реже 1 раза в 3 месяца, по динамике заболевания по жизненно.

**15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:**

- профилактика осложнений;
- купирование прогрессирования осложнений цирроза печени;
- повышение трудоспособности.

### **III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА**

**16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

1. Нерсесов Александр Витальевич – заведующий кафедры Гастроэнтерологии, гепатологии с курсом эндоскопии, доктор медицинских наук, профессор НИИ Кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы
2. Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – руководитель отдела гепатологии, доктор медицинских наук, профессор Национального научного медицинского центра, г. Астана
3. Конысбекова Алия Анапьяровна – старший научный сотрудник отдела гепатологии Национального научного медицинского центра, Астана
4. Джумабаева Алмагуль Еркиновна – ассистент кафедры Гастроэнтерологии, гепатологии с курсом эндоскопии НИИ Кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы

**17. Указание на отсутствие конфликта интересов:** составитель протокола не имеет конфликта интереса с фармакологическими фирмами.

**18. Рецензенты:**

1. Пальгова Людмила Константиновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.
2. Ташенова Ляйля Касизовна - доктор медицинских наук, руководитель гепато-гастроэнтерологического центра, г.Алматы.

**19. Указание условий пересмотра протокола:** данный протокол подлежит пересмотру через 2-3 года. В случае появления новых данных, основанных на доказательствах, протокол может быть пересмотрен ранее.

**20. Список использованной литературы:**

1. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей/ Под редакцией В.Т.Ивашкина. –М.: ИД «М-Вести», 2002.

2. 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. 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.