

Голубовская О.А., Безродная А.В., Кондратюк Л.А., Сукач М.Н.  
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovska O., Bezrodna O., Kondratiuk L., Sukach M.  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

# Вирус-ассоциированный цирроз печени: особенности тактики ведения (обзор клинических рекомендаций)

Virus-Associated Liver Cirrhosis: Management Strategies  
(Review of Clinical Guidelines)

---

## Резюме

В статье представлен обзор последних клинических рекомендаций по ведению пациентов с циррозом печени, ассоциированным с вирусами гепатита В и С. Рассмотрены вопросы лечебной тактики наиболее частых его осложнений, таких как асцит, гепаторенальный синдром и печеночная энцефалопатия. Отдельное внимание уделено возможностям назначения пациентам с суб- и декомпенсированным циррозом печени противовирусной терапии.

**Ключевые слова:** цирроз печени, вирус гепатита С, вирус гепатита В, асцит, печеночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром, противовирусная терапия.

---

## Abstract

The article presents an overview of the latest clinical guidelines for the management of patients with liver cirrhosis associated with hepatitis B and C viruses. Treatment tactics of the most common complications such as ascites, hepatorenal syndrome, and hepatic encephalopathy are presented. Special attention is paid to the possibility of prescribing specific antiviral therapy to patients with sub- and decompensated liver cirrhosis.

**Keywords:** hepatic cirrhosis, hepatitis C virus, hepatitis B virus, ascites, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, antiviral therapy.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день известно достаточно большое количество факторов, которые могут приводить к формированию цирроза печени (ЦП). Вирусные поражения (наиболее часто в качестве этиологического агента выступают вирусы гепатиты В и С) в структуре всех возможных причин трансформации здоровой паренхимы печени в цирротически измененную занимают лишь 10%, заметно уступая ведущей причине – злоупотреблению алкоголем (от 60 до 70%). К другим факторам следует также отнести неалкогольную жировую болезнь печени (10%),

обструктивные заболевания желчных путей (от 5 до 10%), гемохроматоз (от 5 до 10%), а также другие более редкие причины (аутоиммунный гепатит, токсическое, в т. ч. медикаментозное, поражение печени, генетически обусловленные метаболические заболевания) [1–3].

Согласно данным ВОЗ, каждый третий человек в мире инфицирован либо вирусом гепатита В (ВГВ), либо вирусом гепатита С (ВГС) [1, 2]. Ежегодно, несмотря на разработанные и внедренные меры инфекционного контроля, вирусные гепатиты становятся причиной смерти приблизительно 1,4 млн человек, при этом в 90% случаев причиной являются именно ВГВ и ВГС и лишь 10% приходится на другие гепатотропные вирусы [3, 4]. Данные официальной статистики указывают, что около 5% населения являются носителями ВГВ-инфекции, из них как минимум у четверти в будущем вероятно развитие хронического гепатита с дальнейшей трансформацией в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [5]. Среди всех пациентов, инфицированных ВГС, приблизительно 71 млн находится в группе риска по формированию ЦП и ГЦК [6].

Цирроз печени длительно может характеризоваться бессимптомным течением и выявляться случайно при рутинном обследовании, при этом темпы перехода от истинно компенсированного цирроза в декомпенсированный в среднем составляют 5–7% в год. Появление признаков декомпенсации является значимым моментом в развитии данного патологического состояния и ассоциируется с высокой вероятностью смертности в течение ближайших 2 лет. Для сравнения данный показатель у пациентов с классом А цирроза по Child-Pugh составляет в среднем 12 лет [7].

### Асцит

Появление асцита, одного из наиболее частых осложнений цирроза печени, является свидетельством наличия выраженной портальной гипертензии и, как правило, развивается в течение 10 лет у 50% пациентов с момента постановки диагноза «цирроз печени». Первичный эпизод асцита ассоциируется с 50% смертностью в течение 2 лет [7].

Согласно классификации асцита, предложенной Международным клубом асцита (International Ascites Club, 2002 г.), выделяют неосложненный асцит (который не инфицирован и не сопровождается развитием гепаторенального синдрома), осложненный асцит и рефрактерный асцит (табл. 1).

Критерии рефрактерного асцита включают:

1. Отсутствие ответа на лечение: снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня или натрийурез менее 50 мEqв/л; интенсивная терапия мочегонными препаратами (максимальные дозы – антагонисты альдостерона: спиронолактон 400 мг/сутки + фуросемид 160 мг/сутки) в течение 1 недели или парацентез >5000 мл/за процедуру.
2. Ранний рецидив асцита: возврат асцита 2–3-й степени в течение 4 недель от начала лечения.
3. Развитие осложнений, связанных с приемом диуретических препаратов: печеночная энцефалопатия, развившаяся в отсутствие других провоцирующих факторов; нарушение функции почек (повышение концентрации сывороточного креатинина более чем на 100%

**Таблица 1**  
**Классификация асцита (International Ascites Club) [8, 9]**

По степени тяжести	I степень (жидкость в брюшной полости определяется только при УЗИ)
	II степень (симметричное, умеренное увеличение живота, при УЗИ-исследовании жидкость определяется между петель кишечника, но не пересекает срединную линию)
	III степень (большой или напряженный асцит)
В зависимости от ответа на диуретическую терапию	Асцит, поддающийся медикаментозной терапии
	Рефрактерный асцит: – асцит, резистентный к диуретикам; – асцит, не контролируемый диуретиками (рефрактерный к терапии из-за развития вызванных диуретиками осложнений)

до уровня  $>2$  мг/дл (177 ммоль/л) у пациентов, отвечающих на лечение), гипонатриемия (снижение содержания сывороточного натрия более чем на 10 ммоль/л до уровня  $<125$  ммоль/л), гипокалиемия (снижение уровня сывороточного калия  $<3,5$  ммоль/л) или гиперкалиемия (повышение уровня сывороточного калия  $>5,5$  ммоль/л).

Перечень обследований пациентов с впервые диагностированным асцитом II или III степени при отсутствии противопоказаний к проведению процедуры должен обязательно включать диагностический парацентез с последующим анализом асцитической жидкости, а именно ручной или автоматизированный подсчет количества нейтрофилов, определение концентрации общего белка и альбумина, а также бактериологический посев. Количество нейтрофилов, превышающее 250 кл/л, указывает на развитие спонтанного бактериального перитонита (СПБ). Фактором риска последнего следует также считать уровень белка асцитической жидкости  $<1,5$  г/дл. Расчет сывороточно-асцитического градиента альбумина (SAAG) следует проводить, если причина асцита не до конца ясна. При величине показателя SAAG  $\geq 1,1$  г/дл с 97% вероятностью можно говорить о том, что ведущей причиной формирования асцита выступает синдром портальной гипертензии [10].

Лечение неосложненного асцита [11–13]. Пациенты с асцитом I степени, как правило, не требуют госпитализации и могут наблюдаться амбулаторно, в отличие от пациентов с асцитом II и III степени. Лечебные мероприятия включают:

- умеренное ограничение потребления натрия (80–120 ммоль/сутки, что соответствует 4,6–6,9 г соли);
- длительный постельный режим не показан. Несмотря на то что в вертикальном положении увеличивается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также симпатической нервной системы, что приводит к снижению клубочковой фильтрации и экскреции натрия, убедительных данных в отношении пользы соблюдения постельного режима пациентами этой категории нет [14];
- в случае первичного эпизода асцита II степени рекомендована монотерапия препаратами антагонистами альдостерона (спиронолактон, амилорид). Спиринолактон – стартово 100 мг/сутки с пошаговым увеличением дозировки на 100 мг каждые 72 часа до максимальной 400 мг (сутки) при отсутствии эффекта от более низких доз; побочные эффекты при назначении спиронолактона

включают гиперкалиемию, гинекомастию, масталгию и эректильную дисфункцию. В сравнении со спиронолактоном амилорид оказывает менее выраженное мочегонное действие, но реже обуславливает антиандрогенный эффект, поэтому при развитии болезненной гинекомастии либо наличии противопоказаний может назначаться вместо спиронолактона (10–40 мг/сутки, 1/10 дозировки спиронолактона) [15];

- у пациентов, которые не отвечают на терапию антагонистами альдостерона (снижение массы тела менее 2 кг/неделю), к лечению следует добавить петлевые диуретики – фуросемид – с пошаговым увеличением дозировки от 40 мг/сутки до максимальной 160 мг/сутки; при слабовыраженном ответе на терапию фуросемидом последний может быть заменен на торасемид (1/4 дозировки фуросемида);
- предпочтение следует отдавать пероральному введению диуретиков, поскольку парентеральное введение ассоциировано с повышенным риском развития почечной недостаточности у пациентов с ЦП;
- пациентам с повторным эпизодом асцита следует изначально назначать комбинацию спиронолактона и фуросемида;
- на фоне проводимой диуретической терапии снижение массы тела должно составлять 0,5 кг/сутки у пациентов без отеков и 1 кг/сутки у пациентов с периферическими отеками;
- при возникновении мышечных судорог следует рассмотреть добавление к лечению в/в раствора альбумина или баклофена (10 мг/сутки с увеличением на 10 мг/неделю до максимальной дозировки 30 мг/сутки).

Следует прекратить терапию диуретиками при развитии следующих осложнений: появление или усугубление симптомов печеночной энцефалопатии, развитие почечной недостаточности, выраженные мышечные спазмы, развитие электролитных нарушений (гипонатриемия – уровень натрия в сыворотке крови менее 120 ммоль/л; гипокалиемия – уровень калия сыворотки крови <3,5 ммоль/л; гиперкалиемия – уровень калия в сыворотке крови >5,5 ммоль/л). Побочные эффекты диуретической терапии также нередко могут быть обусловлены приемом пациентами других препаратов. Так, совместный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), препаратов, которые влияют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, аминогликозидов может приводить к развитию почечной недостаточности (табл. 2).

Решение вопроса о прекращении терапии диуретиками при отсутствии свободной жидкости в брюшной полости необходимо принимать индивидуально в каждом отдельном случае. У пациентов с циррозом печени, класс A/B по Child-Pugh, при исчезновении асцита и отсутствии его рецидивов в течение 3–6 месяцев поддерживающей терапии следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии; у пациентов с циррозом печени, класс C по Child-Pugh, или хронической печеночной недостаточностью с формированием рефрактерного асцита показана длительная терапия диуретиками [13].

К препаратам, которые потенциально могут дополнить стандарты лечения пациентов с асцитом в результате цирроза печени, но пока не имеют достаточной доказательной базы, следует отнести антагонисты V2-рецепторов вазопрессина (толваптан, сатаваптан, ликсиваптан,

**Таблица 2**  
**Препараты, которые следует отменить при старте терапии асцита**

Препарат	Механизм развития нежелательных побочных эффектов
НПВП (аспирин, ибупрофен и др.)	Усиление продукции простагландинов → снижение ренальной перфузии → ↑ риска ОПН, гипокалиемии, формирования резистентности к диуретикам
Ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, альфа1-адреноблокаторы	↓ АД и нарушение функции почек
Назначение антибиотиков из группы аминогликозидов в качестве монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками, такими как ампициллин, мезлоциллин или цефалоспорины	↑ риск нефротоксических побочных эффектов

не зарегистрированные в Украине), которые увеличивают диурез не за счет экскреции натрия, а посредством осмотического выделения воды, а также препараты, улучшающие почечную гемодинамику, агонисты альфа1-адренорецепторов (мидодрин).

Лечение рефрактерного асцита [11–13] включает проведение парацентеза с удалением большого количества асцитической жидкости с последующим введением 20%-ного раствора альбумина (если объем удаленной жидкости превышает 5 л) из расчета 8 г/л удаленной асцитической жидкости, трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) и трансплантации печени.

### **Печеночная энцефалопатия**

Клинически манифестная печеночная энцефалопатия (ПЭ) присутствует у 10–14% пациентов на момент постановки диагноза ЦП. При целенаправленном психометрическом тестировании пациентов без явных симптомов минимальная (латентная) ПЭ диагностируется в 20–80% случаев [16–18]. Приблизительно у 40% пациентов с ЦП будет наблюдаться один эпизод манифестной ПЭ, у большинства же пациентов, как правило, будут отмечаться повторные эпизоды.

Лечение печеночной энцефалопатии [19, 20] необходимо начинать с устранения триггерных (провоцирующих) факторов, которые присутствуют у 50% пациентов, которые госпитализируются с клинически явной печеночной энцефалопатией. К таким факторам относят повышенную азотную нагрузку в результате желудочно-кишечных кровотечений, инфекций, диеты с высоким содержанием белка, снижение элиминации токсинов как следствие гиповолемии, почечной недостаточности, запоров, портосистемного шунтирования или отсутствия комплаенса к назначенному лечению, а также нарушение нейротрансмиссии в результате приема седативных препаратов, алкоголя, развития гипогликемии.

Диетические рекомендации регламентируют, что суточное потребление энергии следует поддерживать на уровне 35–40 ккал на 1 кг массы тела, а ежедневное потребление белка – в пределах 1,2–1,5 г/кг. Предпочтение следует отдавать белку, который содержится в молочных продуктах и овощах.

К препаратам с высокой доказательной базой следует отнести неабсорбируемые дисахариды (препараты лактулозы). Стартовая доза препаратов лактулозы при острой ПЭ составляет 25 мл каждые 2–4 часа до появления двукратного стула на протяжении дня, поддерживающая дозировка – от 15 до 45 мл от 2 до 4 раз в сутки. Пациентам в коме препараты лактулозы могут быть назначены через назогастральный зонд или ректально (клизмы 300 мл лактулозы на 1 л воды каждые 6–8 часов). Стартовая дозировка при хронической ПЭ составляет 30 мл 1–2 раза/сутки. Согласно данным недавнего систематического обзора, в качестве альтернативы могут использоваться препараты лактинола [21].

В качестве неабсорбируемых антибиотиков в лечении пациентов с ПЭ может использоваться рифаксимин в суточной дозировке 1200 мг (400 мг 3 раза в сутки). Препарат также рекомендован для вторичной профилактики рецидивов ПЭ в сочетании с препаратами лактулозы.

На сегодняшний день в связи с возможными побочными эффектами при длительном использовании для лечения ПЭ не рекомендовано назначение неомицина (нефротоксичность, ототоксичность и мальабсорбция) и метронидазола (необратимая периферическая нейротоксичность).

В качестве альтернативной или дополнительной терапии могут назначаться также препараты, доказательная база которых на сегодняшний день пока еще недостаточна, данные об эффективности которых неполные или отсутствуют. К ним относятся:

- препараты L-орнитина L-аспартата (рекомендовано внутривенное капельное введение 20–30 г препарата в течение 7–14 дней; пероральное назначение не выявило выраженного влияния на репрессирование симптоматики);
- препараты аминокислот с разветвленными цепями – рекомендованным является пероральное их назначение (валин, изолейцин, лейцин);
- внутривенное введение 20% альбумина (длительное назначение высоких доз ассоциируется с более низкой частотой возникновения эпизодов ПЭ III и IV стадий);
- препараты ацетил-L-карнитила. Согласно результатам проведенного недавнего метаанализа, который включал 10 рандомизированных клинических исследований, препарат показал наиболее высокую эффективность по сравнению с препаратами лактулозы, рифаксимином, препаратами L-орнитина L-аспартата в лечении минимальной печеночной энцефалопатии [22];
- пробиотики (учитывая гетерогенность проведенных исследований, разные препараты пробиотиков, которые в них использовались, окончательные рекомендации об их применении для лечения или профилактики ПЭ дать не представляется возможным).

### **Гепаторенальный синдром [23–25]**

Гепаторенальный синдром (ГРС) определяется как почечная дисфункция, возникающая в связи со снижением почечного кровотока у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией. Различают два типа ГРС:

- тип 1 (быстро развивающаяся острая почечная недостаточность (ОПН);

- тип 2 (медленно прогрессирующая хроническая болезнь почек). Оба типа ГРС связаны со снижением почечного кровотока и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). ГРС является часто фатальным осложнением цирроза печени.

В основе диагностики ГРС лежит определение базового уровня креатинина. В качестве исходного уровня могут быть использованы результаты, полученные в течение последних трех месяцев. Если у пациента имеются результаты нескольких исследований, следует использовать значение, наиболее близкое ко времени госпитализации.

Диагностическими критериями ГРС, согласно критериям Международного клуба асцита (ICA-AKI), являются:

- наличие цирроза и асцита;
- наличие ОПН согласно критериям ICA-AKI (увеличение уровня креатинина по меньшей мере на 0,3 мг/дл (26 мкмоль/л) и/или  $\geq 50\%$  от исходного уровня в течение 48 часов);
- отсутствие нормализации уровня креатинина ( $< 133$  мкмоль/л) после отмены диуретиков в течение как минимум 2 дней и увеличения объема плазмы с помощью альбумина (1 г/кг массы тела);
- отсутствие шока;
- отсутствие в настоящее или в недавнем времени использования нефротоксических препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, аминогликозиды, йодсодержащие контрастные вещества и т. д.);
- отсутствие макроскопических признаков структурного повреждения почек (протеинурии ( $> 500$  мг/сутки), микрогематурии ( $> 50$  эритроцитов в поле зрения) и изменений почек на УЗИ).

К сожалению, эти клинические критерии не позволяют разграничить между собой ГРС и паренхиматозные заболевания почек, что чрезвычайно важно, поскольку при последних лечение вазоконстрикторами может усугубить почечную недостаточность. Это обуславливает широкий интерес к вопросам разработки биомаркеров в моче для дифференциальной диагностики ГРС. На сегодняшний день в различных исследованиях были оценены многочисленные биомаркеры у пациентов с ОПН и циррозом печени, включая липокаин, связанный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), интерлейкин-18, белок, связывающий жирные кислоты печени (L-FABP), Toll-подобный рецептор-4,  $\pi$ -глутатион-S-трансфераза и  $\alpha$ -глутатион-S-трансфераза. Полученные результаты показывают, что уровни NGAL в моче намного выше у пациентов с острым тубулярным некрозом (ОТН) по сравнению с пациентами с другими причинами ОПН. Таким образом, включение NGAL в алгоритм диагностики может быть полезным для исключения структурного повреждения почек и выявления группы пациентов, у которых лечение вазоконстрикторами не будет эффективным и приведет только к потенциально серьезным побочным эффектам. В Украине на сегодняшний день отсутствует возможность определения вышеуказанных маркеров.

После постановки диагноза ГРС-ОПН пациентам должны незамедлительно быть назначены сосудосуживающие препараты в сочетании с альбумином. Рациональное использование вазоконстрикторов заключается в противодействии вазодилатации межпозвоночных артерий, что улучшает почечную перфузию. Терлипрессин и альбумин следует

рассматривать в качестве первой линии терапии для лечения ГРС-ОПН.

Терлипрессин назначается внутривенно болюсно в начальной дозе 0,5–1 мг каждые 4–6 часов. Возможно также назначение терлипрессина внутривенно капельно на 250,0 мл 5%-ного раствора глюкозы в начальной дозе 2 мг/сутки, что позволяет снизить общую суточную дозу препарата и, следовательно, степень выраженности его побочных эффектов. В случае отсутствия ответа (снижение уровня креатинина <25% от пикового значения) в течение 2 дней дозу терлипрессина следует пошагово увеличивать до максимальной дозировки 12 мг/сутки. Альбумин (20%-ный раствор) назначается в дозировке 20–40 г/сутки.

В качестве альтернативы может использоваться норадреналин. Назначение норадреналина всегда требует постановки центрального венозного катетера и, соответственно, перевода пациента в отделение интенсивной терапии.

Мидодрин и октреотид в комбинации с внутривенным введением раствора альбумина могут назначаться только в случае, когда терлипрессин или норадреналин недоступны, однако их эффективность значительно уступает терлипрессину. Мидодрин назначается в начальной дозировке 2,5–7,5 мг перорально каждые 8 часов, октреотид – 100 мг подкожно каждые 8 часов. При отсутствии эффекта на терапию дозировка препаратов может быть увеличена до 12,5 мг и 200 мг каждые 8 часов соответственно.

В соответствии с новым определением ГРС-ОПН, полный ответ на лечение определяется конечным уровнем креатинина в пределах 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) от исходного значения, тогда как частичный ответ определяется регрессией стадии ОПН и снижения уровня креатинина на  $\geq 0,3$  мг/дл (26,5 мкмоль/л) от исходного значения. В случаях рецидива ГРС-ОПН после прекращения лечения следует назначить повторный курс терапии.

С целью профилактики развития ГРС и спонтанного бактериального перитонита у пациентов с циррозом печени рекомендовано назначение норфлоксацина (400 мг/сутки) и при развитии СПБ назначение альбумина (1,5 г/кг при постановке диагноза и 1 г/кг на третий день).

TIPS может улучшить функцию почек у пациентов с ГРС 1-го типа, однако проведение шунтирования у пациентов этой категории, как правило, ограничено, что связано с тяжелой степенью печеночной недостаточности. У пациентов с ГРС 2-го типа при лечении рефрактерного асцита отмечено значительное улучшение функции почек после TIPS.

Гемодиализ следует назначать пациентам с ГРС-ОПН, не отвечающим на лечение вазоконстрикторами, и пациентам с терминальной стадией заболевания почек. Показания к гемодиализу для пациентов с циррозом такие же, как и для других групп пациентов:

- тяжелый и/или рефрактерный электролитный или кислотно-щелочной дисбаланс,
- тяжелая или рефрактерная перегрузка объемом жидкости;
- симптоматическая азотемия.

Независимо от ответа на медикаментозную терапию трансплантация печени является оптимальным методом лечения для пациентов с ГРС.

**Возможности противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) и хронического гепатита В (ХГВ) у пациентов с суб- и декомпенсированным циррозом печени (рекомендации EASL, 2018, AASLD, 2018) [26, 27]**

Целью терапии ХГС является элиминация ВГС-инфекции для:

- 1) предотвращения осложнений заболеваний печени и внепеченочных проявлений, связанных с ВГС-инфекцией;
- 2) улучшения качества жизни пациентов и ликвидации стигмы;
- 3) предотвращения последующей передачи вируса.

Конечной точкой терапии является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), что определяется как отсутствие ВГС РНК в сыворотке или плазме крови через 12 (УВО 12) или 24 недели (УВО 24) после окончания лечения. Оценка происходит с помощью высокочувствительного молекулярно-генетического метода с нижней границей выявления  $\leq 15$  МЕ/мл.

У пациентов с выраженным фиброзом (F3) и циррозом печени (F4) УВО ассоциируется со снижением частоты декомпенсации заболевания, а также снижением, однако не полной ликвидацией, риска развития ГЦК. Таким образом, необходимо продолжать мониторинг этих пациентов: рекомендованы контрольные УЗИ органов брюшной полости каждые 6 месяцев и определение уровня  $\alpha$ -фетопротейна раз в год.

Безынтерфероновые схемы, основанные на препаратах прямого противовирусного действия, являются наиболее оптимальным вариантом для пациентов с суб- и декомпенсированным (Child-Pugh B или C) циррозом печени. Ингибиторы протеаз противопоказаны для пациентов этой группы.

В табл. 3 приведены основные рекомендации EASL (2018) по лечению пациентов с декомпенсированным ЦП без показаний к трансплантации печени или пациентов после трансплантации печени, а в табл. 4 – схемы лечения пациентов с ВГС с декомпенсированным циррозом печени в зависимости от генотипа и наличия опыта лечения (AASLD, 2018).

Основная цель терапии пациентов с хронической ВГВ-инфекцией – повысить продолжительность и качество жизни путем предотвращения прогрессирования болезни и, следовательно, развития ГЦК. Дополнительно, цель противовирусной терапии заключается в предотвращении передачи инфекции от матери ребенку, реактивации гепатита В и профилактике и лечении внепеченочных осложнений, связанных с ВГВ-инфекцией. Вероятность достижения этих целей зависит от длительности терапии во время естественного течения болезни, так же как и стадии болезни, возраста пациента, периода, когда было начато лечение. Регрессию фиброза и цирроза можно рассматривать как дальнейшую цель лечения пациентов, у которых наблюдаются эти осложнения, хотя влияние лечения и его воздействие на данные состояния не было полностью выяснено в клинических исследованиях. Стратегия лечения и профилактики развития ГЦК может отличаться от тех, которые применяются для предотвращения прогрессирования фиброза. У пациентов с ВГВ-индуцированной ГЦК основной целью терапии нуклеотидными аналогами (НА) является, во-первых, подавление репликации ВГВ, индигирование стабилизации заболевания печени, вызванного ВГВ, и предотвращение прогрессирования заболевания,

Таблица 3

**Рекомендации EASL (2018): лечение пациентов с ВГС с декомпенсированным циррозом печени без показаний к трансплантации печени или пациентов после трансплантации печени**

Рекомендация	Сила рекомендации
Пациентов с декомпенсированным циррозом (Child-Pugh В или С) без ГЦК, ожидающих трансплантацию печени с оценкой MELD < 18–20, следует лечить перед трансплантацией печени. Лечение следует начать как можно быстрее, чтобы завершить полный курс лечения до трансплантации и оценить влияние УВО на функцию печени, поскольку значительное улучшение функции печени может привести к изъятию пациента из списка ожидания на трансплантацию в отдельных случаях	A1
Ингибиторы протеазы противопоказаны пациентам с декомпенсированным циррозом (Child-Pugh В или С)	A1
Пациентов с декомпенсированным циррозом (Child-Pugh В или С) без ГЦК, ожидающих трансплантацию печени с оценкой MELD < 18–20, можно лечить комбинацией софосбувир/ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 и 6) или софосбувир/велпатасвир (все генотипы) с ежедневным приемом рибавирина в зависимости от веса (1000 или 1200 мг у пациентов < 75 кг или ≥ 75 кг соответственно) в течение 12 недель	A1
У пациентов с декомпенсированным циррозом без ГЦК (Child-Pugh В или С), которые ожидают трансплантации печени с оценкой MELD < 18–20 и получают лечение комбинацией софосбувир/ледипасвир с рибавирином или софосбувир/велпатасвир с рибавирином, рибавирин можно начать в дозировке 600 мг в сутки с последующей коррекцией дозы в зависимости от переносимости	B1
Пациенты с декомпенсированным (Child-Pugh В или С) циррозом с противопоказаниями к применению рибавирина или с низкой переносимостью рибавирина, должны получать комбинацию софосбувир/ледипасвир в фиксированной дозе (генотипы 1, 4, 5 или 6) или комбинацию софосбувир/велпатасвир в фиксированной дозе (всех генотипы) в течение 24 недель без рибавирина	A1
Высокий риск побочных реакций, о которых сообщают у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, ожидающих трансплантацию печени, требует надлежащего периодического клинического и лабораторного обследования во время и после терапии ВГС	B1
Пациентам с декомпенсированным циррозом печени без ГЦК, ожидающим трансплантацию печени с оценкой MELD ≥ 18–20, сначала должны провести операцию по трансплантации органа. ВГС-инфекцию следует лечить после трансплантации печени	B1
Пациентов с декомпенсированным циррозом без ГЦК, ожидающих трансплантацию печени с оценкой MELD ≥ 18–20, можно лечить до трансплантации, если время пребывания в списке ожидания на пересадку печени превышает 6 месяцев, в зависимости от конкретной ситуации	B2

а во-вторых, снижение риска рецидива ГЦК после лечения. Стабилизация ВГВ-индуцированного заболевания печени может также рассматриваться как необходимое условие профилактики и эффективного последующего лечения ГЦК.

Согласно клиническим руководствам EASL и AASLD, основными рекомендациями по лечению пациентов с декомпенсированным циррозом печени являются:

- препараты пегилированных интерферонов противопоказаны пациентам с суб- и декомпенсированным ЦП;
- преимущество следует отдавать аналогам нуклеозидов с высоким порогом к формированию резистентности: энтекавир или тенофовира дизопроксила фумарат;

**Таблица 4**

**Рекомендации AASLD (2018): лечение пациентов с ВГС с декомпенсированным циррозом печени**

Схемы лечения	Длительность	Сила рекомендации
Для пациентов с декомпенсированным циррозом, инфицированных генотипом 1, 4, 5 или 6 ВГС, без противопоказаний к назначению рибавирина		
Ледипасвир (90 мг) / софосбувир (400 мг) + низкая начальная доза рибавирина (600 мг, повышать в зависимости от переносимости)	12 недель	I, A
Софосбувир (400 мг) / велпатасвир (100 мг) + рибавирин в зависимости от массы тела	12 недель	I, A
Только для генотипа 1 или 4: даклатасвир (60 мг) + софосбувир (400 мг) + низкая начальная доза рибавирина (600 мг, повышать в зависимости от переносимости)	12 недель	I, B
Для пациентов с декомпенсированным циррозом, инфицированных генотипом 1, 4, 5 или 6 ВГС, с противопоказаниями к назначению рибавирина		
Ледипасвир (90 мг) / софосбувир (400 мг)	24 недели	I, A
Софосбувир (400 мг) / велпатасвир (100 мг)	24 недели	I, A
Только для генотипа 1 или 4: даклатасвир (60 мг) + софосбувир (400 мг)	24 недели	II, C
Для пациентов с декомпенсированным циррозом, инфицированных генотипом 1, 4, 5 или 6 ВГС, с неудачей лечения софосбувир- или NS5A-содержащими схемами в анамнезе		
Только для получавших софосбувир-содержащие схемы: ледипасвир (90 мг) / софосбувир (400 мг) + низкая начальная доза рибавирина (600 мг, повышать в зависимости от переносимости)	24 недели	II, C
Софосбувир (400 мг) / велпатасвир (100 мг) + рибавирин в зависимости от массы тела	24 недели	II, C
Для пациентов с декомпенсированным циррозом, инфицированных генотипом 2 или 3 ВГС, без противопоказаний к назначению рибавирина		
Софосбувир (400 мг) / велпатасвир (100 мг) + рибавирин в зависимости от массы тела	12 недель	I, A
Даклатасвир (60 мг) + софосбувир (400 мг) + низкая начальная доза рибавирина (600 мг, повышать в зависимости от переносимости)	12 недель	I, B
Для пациентов с декомпенсированным циррозом, инфицированных генотипом 2 или 3 ВГС, с противопоказаниями к назначению рибавирина		
Софосбувир (400 мг) / велпатасвир (100 мг)	24 недели	I, A
Даклатасвир (60 мг) + софосбувир (400 мг)	24 недели	II, C
Для пациентов с декомпенсированным циррозом, инфицированных генотипом 2 или 3 ВГС, с неудачей лечения софосбувир- или NS5A-содержащими схемами в анамнезе		
Софосбувир (400 мг) / велпатасвир (100 мг) + рибавирин в зависимости от массы тела	24 недели	II, C

- дозировка энтекавира для пациентов с декомпенсированным ЦП составляет 1 мг раз/сутки (в отличие от 0,5 мг для пациентов с компенсированным ЦП);
- у пациентов с нарушением функции почек возможным вариантом терапии может быть тенофовир алафенамид, однако данных в пользу его эффективности и безопасности у пациентов этой категории пока недостаточно.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ■ ЛИТЕРАТУРА

- (2012) *World Health Organization. Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Frame Work for Global Action*. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/Framework/en/>
- Hajarizadeh B., Grebely J., Dore G.J. (2013) Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, vol. 10, pp. 553–562.
- Wiktor S.Z., Hutin Y.J. (2016) The global burden of viral hepatitis: better estimates to guide hepatitis elimination efforts. *Lancet*, vol. 388, pp. 1030–1031.
- World Health Organization. Eliminate Hepatitis: WHO*. Available from: <http://www.who.int/news-room/detail/27-07-2017-eliminate-hepatitis-who>.
- Sharma S.K., Saini N., Chwla Y. (2005) Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virology*, vol. 2, pp. 82.
- El Khoury A.C., Wallace C., Klimack W.K., Razavi H. (2012) Economic burden of hepatitis C-associated diseases: Europe, Asia Pacific, and the Americas. *J. Med Econ.*, vol. 15, pp. 887–896.
- D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. (2006) Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J. Hepatol.*, vol. 44, pp. 217–231.
- Arroyo V., Ginès P., Gerbes A.L., Dudley F.J., Gentilini P., Laffi G. (1996) Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology*, vol. 23, pp. 164–176.
- Moore K.P., Wong F., Gines P., Bernardi M., Ochs A., Salerno F. (2003) The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*, vol. 38, pp. 258–266
- Runyon B.A., Montano A.A., Akriviadis E.A., Antillon M.R., Irving M.A., McHutchison J.G. (1992) The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med.*, vol. 117, pp. 215–220.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024> (2018).
- (2018) KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Ascites and related complications. *Clin Mol Hepatol.*, Sep., vol. 24(3), pp. 230–277.
- (2019) Chinese guidelines on the management of ascites and its related complications in cirrhosis. *Hepatology International*, vol. 13, pp. 1–21 <https://doi.org/10.1007/s12072-018-09923-2>
- Suk K.T., Baik S.K., Yoon J.H., Cheong J.Y., Paik Y.H., Lee C.H. (2012) Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J. Hepatol.*, vol. 18, pp. 1–21.
- Angeli P., Dalla Pria M., De Bei E., Albino G., Caregaro L., Merkel C. (1994) Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology*, vol. 19, pp. 72–79.
- Romero-Gómez M., Boza F., García-Valdecasas M.S., García E., Aguilar-Reina J. (2001) Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.*, vol. 96, pp. 2718–2723. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04130.x.
- Groeneweg M., Moerland W., Quero J.C., Hop W.C.J., Krabbe P.F., Schalm S.W. (2000) Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.*, vol. 32, pp. 748–753. doi: 10.1016/S0168-8278(00)80243-3.
- Sharma P., Sharma B.C., Puri V., Sarin S.K. (2007) Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.*, vol. 47, pp. 67–73. doi: 10.1016/j.jhep.2007.02.022.
- Montagnese S., Russo F.P., Amodio P., Burra P., Gasbarrini A., Loguercio C., Marchesini G., Merli M., Ponziani F.R., Riggio O., Scarpignato C. (2018) Hepatic encephalopathy: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association For the Study of the Liver*. PMID 30606696 doi: 10.1016 / j.dld.2018.11.035
- (2014) Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J. Hepatol.* Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>
- Glud L.L., Vilstrup H., Morgan M.Y. (2016) Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 5:CD003044.
- Cai X.J., Wang L., Hu C.M. (2018) Efficacy of different drugs in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a network meta-analysis involving 826 patients based on 10 randomized controlled trials. *J. Cell Biochem.*, vol. 119(10), pp. 8336–45.
- Acevedo J.G., Cramp M.E. (2017) Hepatorenal syndrome: update on diagnosis and therapy. *World Journal of Hepatology*, vol. 9(6), pp. 293–9.
- (2018) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, Apr. 10 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
- Mindikoglu A.L., Pappas S.C. (2017) New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*.
- (2018) European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J. Hepatol.* Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
- Hepatitis C. (2018) Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.*, Oct. 30, vol. 67(10), pp. 1477–1492. doi: 10.1093/cid/ciy585.

Поступила/Received: 29.10.2019

Контакты/Contacts: ogolubovska@gmail.com