

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
_____ № _____

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
ПЕРВИННОЇ ТА СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

**УСКЛАДНЕННЯ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ:
ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ**

Вступ

Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (УКПМД) «Ускладнення цирозу печінки: гепаторенальний синдром» за своєю формою, структурою та методичним підходом щодо використання вимог доказової медицини створено відповідно до Методики, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України №751 від 28 вересня 2012 року «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

УКПМД розроблений на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Цироз печінки», яка знаходиться в Реєстрі медико-технологічних документів за посиланням https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

За формою, структурою та методичними підходами щодо використання вимог доказової медицини УКПМД відповідає вимогам Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

Основною метою УКПМД є створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам з цирозом печінки. Обґрунтування та положення УКПМД побудовані на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених у Настановах з менеджменту цирозу печінки та його ускладнень Європейської асоціації з дослідження печінки 2018-2022 років.

Відповідно до ліцензійних вимог та стандартів акредитації у ЗОЗ має бути внутрішній документ ЗОЗ, що визначає взаємодію структурних підрозділів ЗОЗ, медичного персоналу тощо.

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі

АТ	-	артеріальний тиск
БЗНТ		безперервна замісна ниркова терапія
ГНН	-	гостра ниркова недостатність
ГПН	-	гостре пошкодження нирок
ГПС	-	гепатопульмональний синдром
ГРС	-	гепаторенальний синдром
ГРС-ГПН	-	порушення функції нирок, яке відповідає критеріям ГРС і ГПН
ГРС-неГПН	-	порушення функції нирок, яке відповідає критеріям ГРС, але не ГПН
ЗНТ	-	замісна ниркова терапія
ЗОЗ	-	заклади охорони здоров'я
КСК	-	креатинін сироватки крові
МНВ	-	міжнародне нормалізоване відношення
НН	-	ниркова недостатність
НПЗП	-	нестероїдні протизапальні препарати
ОТПН	-	одночасна трансплантація печінки та нирки
ОЦК	-	об'єм циркулюючої крові
ПЕ	-	печінкова енцефалопатія
ППГ	-	портопупульмональна гіпертензія
СБП	-	спонтанний бактеріальний перитоніт
ТП	-	трансплантація печінки
ХХН	-	хронічна хвороба нирок
ЦВТ	-	центральний венозний тиск
ЦК	-	циротична кардіоміопатія
ЦП	-	цироз печінки
ШКК	-	шлунково-кишкова кровотеча
ШКФ	-	швидкість клубочкової фільтрації
Форма № 025/о		форма первинної облікової документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого №_», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1.1. Діагноз: Цироз печінки (ЦП)

1.2. Коды стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: K74 Фіброз та цироз печінки

1.3. Протокол призначений для: лікарів загальної практики-сімейних лікарів, лікарів-терапевтів, лікарів-гастроентерологів, лікарів-хірургів, лікарів-анестезіологів, фізичних осіб - підприємців (ФОП), які провадять господарську діяльність з медичної практики, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні медичної допомоги пацієнтам з цирозом печінки.

1.4. Мета протоколу: визначення комплексу заходів з раннього та своєчасного виявлення, діагностики та лікування ЦП у осіб віком від 18 років, а також попередження ускладнень захворювання та покращення якості життя.

1.5. Дата складання протоколу: 2024 рік.

1.6. Дата наступного перегляду: 2029 рік.

1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь в розробці протоколу:

Харченко Наталія Вячеславівна завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, заступник голови робочої групи з клінічних питань;

Гриненко Олександр Валентинович завідувач відділом трансплантації та хірургії печінки Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, к.м.н.;

Квіт Христина Богданівна доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;

Колеснікова Олена Вадимівна заступник директора з наукової роботи державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» (за згодою);

Кондратюк Вадим Анатолійович старший науковий співробітник відділу ендоваскулярної хірургії та ангіографії Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, д.м.н.;

Скрипник Ігор Миколайович проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Полтавського державного медичного університету, президент громадської

- організації «Українська гастроентерологічна асоціація»;
- Соловйова Галина Анатоліївна завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
- Фадєєнко Галина Дмитрівна директор державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» (за згодою);
- Щербиніна Марина Борисівна президент громадської організації «Українська асоціація по вивченню захворювань печінки» (за згодою);

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

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

Електронну версію документа можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я: <http://www.moz.gov.ua>. та на сайті <http://www.dec.gov.ua>.

Рецензенти:

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

1.8. Коротка епідеміологічна інформація:

Гепаторенальний синдром (ГРС) це тип ниркової недостатності, який може виникнути у пацієнтів із вираженим цирозом печінки (ЦП) та пов'язаним з ним асцитом, дисфункцією кровообігу та гострою печінковою недостатністю. Це єдина відома форма ниркової недостатності, яка спричинена виключно захворюванням печінки, що відрізняє її від інших захворювань нирок, що асоціюються з печінковою недостатністю.

Частота ГРС у пацієнтів з декомпенованим захворюванням печінки становить приблизно 4%. Ймовірність розвитку ГРС у пацієнтів із декомпенованим захворюванням печінки через 1 рік становить 18%, а через 5 років – 39%. Гіпонатріємія та висока активність реніну плазми є факторами підвищеного ризику розвитку ГРС. Окрім того, ГРС розвивається у третини пацієнтів зі спонтанним бактеріальним перитонітом (СПБ).

ГРС пов'язаний зі зниженою виживаністю та часто поганим прогнозом, що залежить від оборотності ниркової дисфункції та пов'язаної з ними органної недостатності. Середнє тривалість життя з ГРС 1 типу (відповідно до застарілої класифікації) складає 8–12 тижнів, очікувана виживаність через 30 днів складає 25%, а рівень 90-денної смертності 57% для госпіталізованих пацієнтів. Тому вирішальну роль у веденні пацієнта з ГРС мають раннє виявлення цієї патології та вчасне проведення лікувально-профілактичних заходів.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

ГРС - мультиорганний стан, що характеризується гострим ураженням нирок (в тому числі, на тлі існуючих захворювань нирок) у пацієнтів з гострим або хронічним захворюванням печінки.

Визначають типи ГРС відповідно до наявності гострого пошкодження нирок (ГПН, що відповідає англ. *acute kidney injury*, АКІ) або хронічного пошкодження нирок (хронічна хвороба нирок (ХХН), що відповідає англ. *chronic kidney injury*, СКІ). Відповідно, тип 1 ГРС було запропоновано рекласифікувати в ГРС-ГПН, а тип 2 ГРС – в ГРС-не-ГПН (порушення функції нирок, яке відповідає критеріям ГРС, але не ГПН).

Основними завданнями лікування пацієнтів з імовірним ГРС є правильна та своєчасна диференційна діагностика синдрому, визначення його типу, а також подальша корекція цього стану з метою покращення якості життя пацієнтів для сприятливого життєвого та соціального прогнозу.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

1. Первинна медична допомога

1) Профілактика

Положення протоколу

Необхідним є виявлення осіб з декомпенсованим ЦП та/або усунення факторів ризику, які сприяють формуванню ГРС.

Обґрунтування

ГРС може бути наслідком призначення надмірної кількості діуретиків чи нефротоксичних препаратів при веденні пацієнта з ЦП, а також наслідком прогресування ЦП та асоційованих з ним ускладнень, які не були своєчасно діагностовані та оптимально проліковані. До таких ускладнень, що можуть провокувати розвиток ГРС належать асцит, СБП, кардіоміопатія, недостатність надниркових залоз.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Своєчасно виявляти, лікувати ЦП, здійснювати моніторинг та лікування ускладнень ЦП для запобігання подальшого прогресування ЦП та асоційованого з цим ГРС.

Уникати (або скасувати за можливості, якщо було призначено) нефротоксичних препаратів, які підвищують ризик ГПН, в тому числі - надмірного використання діуретиків та бета-блокаторів.

Виявляти та лікувати асцит для запобігання епізодам зневоднення або гіповолемії та преренальної азотемії; особливо ретельно слід спостерігати за пацієнтами після парацентезу великого об'єму.

Запобігати (проводити профілактику) виникненню інфекцій та вчасно виявляти і негайно лікувати наявні інфекції.

2) Діагностика

Положення протоколу

Діагностичні заходи спрямовуються на збір та оцінку анамнестичних даних, даних фізикального обстеження, результатів лабораторних та інструментальних досліджень, заключень лікарів різних спеціальностей. Обов'язковим у випадку ГРС є проведення ретельної диференційної діагностики відповідно до пункту 1 розділу IV цього УКПМД, адже ГРС є діагнозом виключення.

Встановлення діагнозу ГРС здійснюється у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Обґрунтування

У пацієнтів з ГРС можуть бути неспецифічні ознаки ГРС та симптоми, пов'язані з прогресуючим ЦП. За наявності високого рівня креатиніну в крові, важливим є виключення причини ГПН у пацієнтів із прогресуючим захворюванням печінки.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Збір анамнезу з оцінкою симптомів, пов'язаних з прогресуючим захворюванням печінки, неспецифічних симптомів, що вказують на можливість розвитку ГРС та факторів ризику розвитку ГРС.

Фізикальний огляд здійснюється відповідно до пункту 1 розділу IV цього УКПМД.

Лабораторні та інструментальні дослідження призначаються відповідно до пункту 1 розділу IV цього УКПМД.

Диференційна діагностика ГРС необхідна для виключення інших (окрім ГРС) причин виявлених змін, що викликані наступними станами: гломерулонефрити; васкуліти; гострий тубулярний (канальцевий) некроз (ГТН); інші преренальні захворювання.

За необхідності, направити пацієнта на консультацію до лікарів: хірурга-трансплантолога; нефролога; кардіолога; ендокринолога (у випадку виявлення надниркової недостатності); офтальмолога.

3) Лікування

Положення протоколу

Специфічне лікування пацієнтів з ГРС здійснюється безпосередньо на етапі спеціалізованої медичної допомоги, тому ключовий внесок лікаря первинної ланки у направленні пацієнта до спеціалізованої медичної допомоги для вибору ефективної тактики лікування при підтвердженні діагнозу ГРС.

Лікар загальної практики-сімейний лікар виявляє та усуває наявні фактори ризику прогресування ГРС, наведені у пункті 1 розділу IV цього УКПМД.

Обґрунтування

Вважаючи на те, що прогноз пацієнтів з ГРС вкрай несприятливий, а ГРС 1 має швидкий розвиток ниркової недостатності, яка асоційована із гострою печінковою недостатністю, а 75% пацієнтів з ГРС 2 без трансплантації печінки помирають протягом одного року, будь-яка затримка на етапі первинної допомоги при підозрі на ГРС додатково сприяють збільшенню летальності серед цієї категорії пацієнтів.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Пацієнт з підозрою щодо ГРС має бути негайно направлений до спеціалізованого ЗОЗ з метою підтвердження діагнозу ГРС та проведення відповідних лікувальних заходів.

Неспецифічне лікування, яке має бути призначено такому пацієнту на етапі первинної допомоги повинно відповідати загальній лікувальній стратегії пацієнтів з декомпенсованим ЦП. Окрім цього, з призначених раніше препаратів мають бути негайно виключені ті, що належать до факторів ризику виникнення та прогресування ГРС.

Медикаментозна профілактика ГРС полягає у призначенні за наявності асцити норфлуксацину 400 мг/добу в якості профілактики СБП для запобігання розвитку ГРС-ГПН не менше, ніж на 2 тижні.

4) Подальше спостереження

Положення протоколу

Пацієнти з ГРС мають перебувати під постійним наглядом лікаря спеціалізованої медичної допомоги у відповідному ЗОЗ.

Обґрунтування

Незалежно від типу ГРС пацієнти мають несприятливий прогноз та низький рівень виживаності. Середній рівень виживаності пацієнтів з ГРС 1 типу лише від 8 до 12 тижнів, ГРС 2 типу є менш тяжкою формою і середній час виживання пацієнтів з таким діагнозом приблизно 6 місяців.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Надавати пацієнтам інформацію щодо методів спостереження за ГРС з метою підвищення прихильності до лікування.

Забезпечити записи у формі №025/о щодо стану пацієнта та дотримання плану лікування і спостереження.

2. Спеціалізована медична допомога

1) Діагностика

Положення протоколу

Діагноз ГРС встановлюються лікарем-гастроентерологом на основі даних анамнезу, даних фізикального обстеження, інструментальних та біохімічних досліджень.

Діагностичні заходи спрямовуються на збір та оцінку анамнестичних даних, даних фізикального обстеження, результатів лабораторних та інструментальних досліджень, заключень лікарів різних спеціальностей. Обов'язковим у випадку ГРС є проведення ретельної диференційної діагностики відповідно до пункту 1 розділу IV цього УКПМД, адже ГРС є діагнозом виключення.

Обґрунтування

У пацієнтів з ГРС можуть бути неспецифічні для ГРС симптоми та симптоми, пов'язані з прогресуючим ЦП.

Оскільки специфічного тесту на ГРС немає, необхідно виключати інші причини ГПН у пацієнтів із прогресуючим захворюванням печінки, такими, як захворювання сечовивідних шляхів чи нирок; бактеріальна інфекція; шок (раптове падіння кровотоку по тілу); нещодавнє або поточне лікування певними

препаратами, що впливають на функцію нирок (нефротоксичні лікарські засоби); надмірне використання діуретиків.

Ключовою ознакою ГРС є аномально високий рівень креатиніну в крові. Проте лабораторно-інструментальна діагностика включає й інші дослідження, направлені на оцінку стану пацієнта, проведення диференційної діагностики та визначення вираженості ГРС.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Збір анамнезу, при цьому оцінити: наявність характерних симптомів, пов'язаних з прогресуючим захворюванням печінки; наявність неспецифічних симптомів, що вказують на можливість розвитку ГРС; наявність факторів ризику розвитку ГРС, наведених у пункті 1 розділу IV цього УКПМД.

Фізикальний огляд здійснюється відповідно до пункту 1 розділу IV цього УКПМД.

Лабораторні та інструментальні дослідження призначаються відповідно до пункту 1 розділу IV цього УКПМД.

Диференційна діагностика ГРС необхідна для виключення інших (окрім ГРС) причин виявлених змін, що викликані наступними станами: гломерулонефрити; васкуліти; гострий тубулярний (канальцевий) некроз (ГТН); інші преренальні захворювання.

За необхідності, направити пацієнта на консультацію до лікарів: хірурга-трансплантолога; нефролога; кардіолога; ендокринолога (у випадку виявлення надниркової недостатності); офтальмолога.

2) Лікування

Положення протоколу

Специфічне лікування ГРС складається із застосування медикаментозних та немедикаментозних методів та призначається у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з ГРС, на підставі даних діагностики та диференційної діагностики.

Госпіталізація пацієнтів з ЦП та ГРС необхідна при виявленні ГПС, особливо на тлі сепсису, рецидиву ГРС або його прогресуванні (медикаментозна терапія ГРС першої лінії включає в/в введення препаратів, що обумовлює перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні).

Обґрунтування

Від тактики лікування, своєчасного прийому та правильного вибору і дозування лікарських засобів залежить виживаність пацієнта з ГРС. Всі провокуючі фактори повинні бути усунуті для запобігання прогресуванню ЦП та ГРС. За можливості рекомендовано проведення трансплантації печінки (ТП), адже вона є найбільш ефективним лікувальним заходом і наразі єдиною потенційною

можливістю для вилікування. До проведення ТП, або у випадку її неможливості, необхідним є призначення вазоконстрикторів та альбуміну.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

При ГРС всі пацієнти з ГПН-ГРС стадії >1А, повинні отримати невідкладне лікування вазоконстрикторами (терліпресин, норепінефрин, міодрин, октреотид) у поєднанні з альбуміном відповідно до пункту 2 розділу IV цього УКПМД.

Трансплантація печінки (ТП) незалежно від медикаментозної терапії є найкращим варіантом лікування, рішення про початок замісної ниркової терапії (ЗНТ) має базуватися на індивідуальній тяжкості захворювання, необхідно також проводити корекцію провокуючих факторів (призначення антибіотиків з подвійним шляхом елімінації з мінімальною гепато - і нефротоксичністю)

Неспецифічне (незалежно від типу ГРС) немедикаментозне лікування передбачає:

незалежно від вираженості дисфункції нирки (наприклад, стадії ГПН) слід припинити застосування діуретиків;

навіть за наявності суперечливих даних, слід припинити застосування бета-блокаторів;

слід припинити застосування всіх нефротоксичних препаратів, таких, як вазодилататори або НПЗЗ;

необхідно ідентифікувати інші фактори, що можуть сприяти розвитку ГРС, та лікувати їх, включно зі скринінгом та лікуванням інфекції

Неспецифічне (незалежно від типу ГРС) медикаментозне лікування передбачає:

відновлення обсягу циркулюючої рідини слід застосовувати відповідно до причини та тяжкості втрати рідини: у випадку діареї або надмірного діурезу слід лікувати кристалоїдами, на тлі гострої ШКК слід вводити еритроцити (для підтримки рівня гемоглобіну в межах 7-9 г/дл), терапевтичний парацентез на тлі напруженого асцити потрібно поєднувати з інфузією альбуміну навіть тоді, коли видаляється невеликий об'єм асцитичної рідини;

у разі відсутності очевидних причин ГРС-ГПН, стадії ГПН > 1А або у випадку ГПН внаслідок інфекції, слід застосовувати 20% розчин альбуміну в дозі 1 г альбуміну / кг маси тіла (максимум 100 г альбуміну) два дні поспіль.

Перед початком лікування пацієнту надається інформація щодо можливих втручань, очікуваних ризиків лікування.

3) Подальше спостереження

Положення протоколу

За умови сприятливого перебігу пацієнти з ГРС мають перебувати під постійним моніторингом лікаря-гастроентеролога.

Обґрунтування

Незалежно від типу ГРС пацієнти мають несприятливий прогноз та низький рівень виживаності, тому необхідно здійснювати регулярний моніторинг стану пацієнта

Необхідні дії

Обов'язкові:

Для ефективного моніторингу динаміки стану пацієнта необхідними є періодичні огляди/візити на дому лікаря-гастроентеролога.

При погіршенні стану рекомендованою є госпіталізація в спеціалізоване відділення ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам з ГРС.

Медикаментозна профілактика ГРС передбачає:

призначення альбуміну (1,5 г/кг при встановленні діагнозу та 1 г/кг на третій день) пацієнтам із СБП для запобігання ГПН;

призначення норфлоксацину (400 мг / день) як профілактику СБП для запобігання розвитку ГРС-ГПН не менш, ніж на 2 тижні, в середньому на 4-6 тижнів;

з метою зменшення частоти виникнення НН у пацієнтів з ГРС-ГПН можливо призначення пентоксифіліну.

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1. Діагностика та диференційна діагностика ГРС

Діагноз ГРС встановлюються лікарем-гастроентерологом на основі даних анамнезу, даних фізикального обстеження, інструментальних та біохімічних досліджень.

Діагностика ГРС передбачає виявлення симптомів ниркової дисфункції та оцінку ниркової недостатності (первинної або на тлі виявлених ХХН, ГПН), пошук можливих провокуючих факторів з метою їх подальшої корекції.

Діагностика ниркової дисфункції базується на креатинін сироватки крові (КСК), а саме КСК $\geq 1,5$ мг/дл., а також на визначенні наявних ХХН і ГПН.

Діагноз ХХН повинен ґрунтуватися на ШКФ < 60 мл / хв / $1,73$ м², оцінений за формулами на основі КСК, з або без ознак пошкодження ниркової паренхіми (протеїнурія / гематурія / ультрасонографія) протягом принаймні трьох місяців.

ГПН є новим термін, що відповідає застарілому терміну «гостра ниркова недостатність» (ГНН). Відповідно до рекомендацій «Захворювання нирок: покращення глобальних результатів» (KDIGO), ГПН зараз визначається як:

- абсолютне підвищення КСК не менше ніж на 0,3 мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л) менш ніж за 48 годин,
- або відсоткове підвищення КСК не менше ніж на 50% (в 1,5 рази від вихідного рівня) менш ніж за сім днів.

Критерії діагностики ГРС

Критерії

Метод оцінки	Мета оцінки
1. Ознаки ниркової дисфункції	
Фізикальне обстеження	<ul style="list-style-type: none"> - визначення частоти пульсу, частоти дихальних рухів, артеріального тиску (АТ) та виявлення зниженого середнього показника АТ на тлі динамічного контролю АТ; - оцінка діурезу в динаміці: не перевищує 1,0 л на добу і і спостерігається тенденція до зниження об'єму ;
Лабораторне дослідження	<ul style="list-style-type: none"> - розгорнутий клінічний аналіз крові; - визначення рівня ШОЕ, СРБ; - визначення визначення рівня сироваткової сечовини, креатиніну, електролітів; - загальний аналіз сечі; - визначення концентрації Na сечі; - визначення концентрації креатиніну в сироватці крові та сечі з розрахуванням їх співвідношення; - (бажано) проба Нечипоренко;
Інструментальні дослідження	<ul style="list-style-type: none"> - трансабдомінальне ультразвукове дослідження нирок; - (бажано) ехокардіографія (для виявлення діастолічної дисфункції) разом із доплерівською оцінкою трансмітрального кровотоку та оцінкою швидкості раннього діастолічного наповнення/мітрального кільця (E/e').¹
2. Ознаки печінкової дисфункції	
Фізикальне обстеження	<ul style="list-style-type: none"> - оцінка загального стану, виявлення клінічних симптомів (виражена жовтяниця, відсутність апетиту, сильна слабкість, нудота, блювання, спрага, загальмованість); - оцінка напруженості живота, пальцеве обстеження прямої кишки (для виключення ШКК як частоті причини гемодинамічних змін); - підвищений внутрішньочеревний тиску внаслідок наявного асцити; - відсутній ефект від збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК); - серійне вимірювання центрального венозного тиску або інші заходи оцінки центрального об'єму крові з метою оцінки перевантаження кровообігу, балансу рідини;
Лабораторне дослідження	<ul style="list-style-type: none"> - визначення визначення рівнів печінкових ферментів (з протромбіновим часом та міжнародне нормалізоване відношення, МНВ) та амілази.
3. Наявність провокуючих факторів	

Опитування (анамнестичні дані)	- збір анамнезу щодо наявних інфекцій, а також наявного спонтанного бактеріального перитоніту; - виявлення ознак надмірного діурезу, зумовленого діуретиками; - виявлення наявних в анамнезі ШКК або терапевтичного парацентезу без адекватного розширення об'єму; - детальний збір анамнезу щодо прийому нефротоксичних препаратів, проведення діагностичної візуалізації з контрастуванням та прийому НПЗП; - анамнез надмірного вживання алкоголю.
Фізикальне обстеження	- пошук клінічних симптомів інфекції (гарячка, озноб тощо); - визначення ваги тіла та розрахунок індексу маси тіла.
Лабораторне дослідження	- визначення рівня кріоглобулінів у пацієнтів з гепатитом В та/або С; ³ - посів крові, асцити, сечі, ректального та назального мазка, якщо інфекція є імовірною причиною розвитку ГПН.

¹ як незалежний предиктор розвитку ГРС 1 типу та смертності протягом одного року

² це одна з причин розвитку ниркової недостатності (НН).

Визначення Міжнародного клубу асцити (ІСА-АКІ) для діагностики та лікування гострого пошкодження нирок у пацієнтів з ЦП

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

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

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

2. Лікування

Специфічне медикаментозне лікування ГРС-ГПН:

- вазоконстриктори у поєднанні з альбуміном рекомендується призначати всім пацієнтам одразу після встановлення діагнозу ГРС-ГПН.
- серед вазоконстрикторів перевагу слід надавати терліпресину (аналог вазопресину) у вигляді в/в болюсів з початковою дозою 0,5-1 мг кожні 4-6 годин, поступово збільшуючи до максимальних 2 мг кожні 4-6 годин у випадку зниження вихідного КСК $< 25\%$.
- іншою рекомендованою схемою введення терліпресину є безперервна в/в інфузію в початковій дозі 2 мг/день, яка порівняно з болюсним введенням продемонструвала аналогічну ефективність, але меншу кількість побічних ефектів. У разі відсутності відповіді (зниження КСК $< 25\%$ від пікового значення), через два дні, дозу терліпресину слід збільшувати покроково до максимуму 12 мг / день.
- доза альбуміну при лікуванні ГРС точно не встановлена, середня доза альбуміну (20%) рекомендована 20-40 г/день. Для запобігання циркуляторному перевантаженню рекомендується адаптувати дозу відповідно до рівня центрального венозного тиску (ЦВТ).
- лікування подвійною терапією не рекомендовано припиняти навіть за відсутності відповіді на терапію. Припиняти терапію слід після досягнення повної відповіді (КСК нижче 1,5 мг/дл) або максимуму у 14 днів як у випадку часткової відповіді (зниження КСК $\geq 50\%$ із кінцевим значенням все ще вищим за 1,5 мг/дл). Іншою причиною модифікації або припинення терапії можуть бути тип і тяжкість побічних ефектів лікування.
- норепінефрин у вигляді безперервної в/в інфузії в дозі 0,5-3 мг/годину може бути альтернативою терліпресину. Застосування норепінефрину завжди вимагає центрального венозного доступу, що обумовлює переведення пацієнта в реанімаційне відділення ЗОЗ.

- пероральний міодрин у поєднанні з п/ш або в/в октреотидом можуть бути обрані в якості додаткової до альбуміну терапії тільки тоді, коли терліпресин або норепінефрин недоступні, але їх ефективність набагато нижча.
- повна відповідь на лікування повинна бути визначена на основі останнього КСК в межах 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) від вихідного значення, тоді як часткова – регресією стадії ГПН до остаточного КСК $\geq 0,3$ мг / дл (26,5 мкмоль/л) від вихідного (базового) значення.
- побічні явища, пов'язані з терліпресином або норепінефрином, включають ішемічні та серцево-судинні події. Тому, перед початком лікування рекомендується проводити ретельний клінічний скринінг, включаючи електрокардіограму. Пацієнтів можна лікувати у звичайному відділенні, але рішення про надання спеціалізованої допомоги повинно бути індивідуальним.

Специфічне медикаментозне лікування ГРС-неГПН:

- телріпресин разом з альбуміном також ефективний при лікуванні ГРС поза межами критеріїв ГПН (ГПР-неГПН), раніше відомого як ГРС тип II. Проте рецидив після відміни лікування є можливим явищем, і існують суперечливі дані про вплив лікування на довгостроковий клінічний результат, особливо у кандидатів на ТП.
- найбільш значущі фактори, які можуть погіршити відповідь на вазоконстриктори:
 - а) вихідне значення КСК (чим вищим він є, тим нижча відповідь, що, можливо, відображає наявне ушкодження ниркової паренхіми);
 - б) ступінь запалення (за однакового вихідного значення КСК, частота відповіді пов'язана з кількістю уражених позаниркових органів);
 - в) ступінь холестазу.

Лікування рецидиву ГРС порівняно з щойно діагностованою хворобою:

Рецидив ГРС у пацієнтів з ремісією після відміни лікування складає 20%. Початкове лікування рецидиву є аналогічним тому, що є ефективним під час попереднього загострення захворювання. У деяких випадках виникають постійні рецидиви, тому потрібне тривале лікування терліпресином у поєднанні з альбуміном і довгострокова госпіталізація.

Хірургічне/ендоскопічне лікування

Немедикаментозна терапія ГРС включає ТВПШ, ЗНТ, ТП та одночасну трансплантація печінки та нирки (ОТПН).

Транс'яремні внутрішньопечінкові портосистемні шунти (ТВПШ)

Використання ТВПШ (англ. TIPS) може покращити функцію нирок у пацієнтів з ГРС-ГПН. Однак більшості таких пацієнтів встановлення ТВПШ протипоказано через тяжкий ступінь печінкової недостатності.

Застосування ТВПШ у пацієнтів із ГРС-неГПН продемонсторовало покращення функцію нирок.

Замісна ниркова терапія (ЗНТ)

Необхідність проведення ЗНТ у пацієнтів з ГРС-ГПН слід оцінювати у випадку, коли відсутня відповідь на вазоконстриктори. ЗНТ слід також розглянути у пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок.

Показання до початку ЗНТ у пацієнтів з цирозом такі ж, як і в загальній популяції, зокрема: тяжкі та/або рефрактерні електролітні або кислотно-лужні порушення, тяжке або рефрактерне об'ємне перевантаження та/або симптоматична азотемія.

Вплив ЗНТ на виживаність пацієнтів з ЦП суперечливий. Тому рішення щодо призначення ЗНТ має враховувати перспективи ТП: ЗНТ можна розглядати у кандидатів на ТП, тоді як у некандидатів треба уникати недоцільності. Серед тяжкохворих пацієнтів з цирозом печінки, які потребують ЗНТ, ЗНТ і лікування у ВІТ не повинні обмежуватися кандидатами на ТП, а мають враховувати індивідуальну тяжкість захворювання. Тому при прийнятті рішення щодо призначення ЗНТ на додаток до клінічної оцінки та побажань пацієнтів, необхідно проводити повторну стратифікацію ризику за допомогою прогностичних шкал.

Ідеальний час для початку ЗНТ у пацієнтів з ЦП не визначено. Однак у пацієнтів без ЦП рання ЗНТ покращує виживаність.

У пацієнтів з цирозом застосовували як гемодіаліз, так і безперервну замісну ниркову терапію (БЗНТ). БЗНТ, ймовірно, краще переноситься, забезпечуючи більшу стабільність серцево-судинної системи та дозволяючи повільніше коригувати тяжку або резистентну гіпонатріємію, ніж гемодіаліз.

Системи підтримки печінки

Штучні системи підтримки печінки (система рециркуляції молекулярних адсорбентів) продемонстрували позитивні ефекти у пацієнтів із ГРС-ГПН. Таке лікування має проводитись у ЗОЗ, що мають відповідний досвід.

Альбуміновий діаліз на апараті «Штучна печінка» (MARS-терапія) з наступною трансплантацією печінки є одним з методів лікування ГРС, що значно знижує смертність.

Протипоказаннями для проведення лікування з використанням MARS є:
 низькі показники САД <55 мм рт.ст. (на фоні використання вазопресорів);
 активна кровотеча;

тяжка коагулопатія, тромбоцитопенія (гіперфібриноліз або дисеміноване внутрішньосудинне згортання може посилюватися екстракорпоральним кровообігом та ініціювати або підтримувати епізоди кровотечі).

Трансплантація печінки (ТП) та одночасна трансплантація печінки та нирок (ОТПН)

ТП є найкращим можливим методом лікування пацієнтів із ГРС незалежно від відповіді на медикаментозну терапію. Проте, наявність ГРС під час ТП негативно впливає на виживаність після ТП.

Лікування ГРС-неГПН перед ТП дає суперечливі результати стосовно клінічних наслідків після ТП, тому потребує подальшого дослідження.

ОТПН показана пацієнтам із цирозом і стійким ГПН, в тому числі ГРС-ГПН, коли він є рефрактерним до медикаментозної терапії, за хоча б однієї з умов:

а) ГПН на ЗНТ протягом ≥ 4 тижнів

б) приблизна ШКФ ≤ 35 мл/хв, або виміряна ШКФ ≤ 25 мл/хв ≥ 4 тижнів.

Крім цих двох умов, у кандидата на ТП з високим пріоритетом через високу оцінку за шкалою MELD, варіант ОТПН може розглядатися за наявності факторів ризику основної невиявленої ХХН (діабет, гіпертонія, патологічні зміни при УЗД нирок і протеїнурія > 2 г/день).

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні клінічних маршрутів пацієнта (КМП) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, що включаються до КМП, та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за посиланням <http://www.drlz.kiev.ua/>.

Кадрові ресурси

Первинна медична допомога:

Лікарі загальної практики-сімейні лікарі, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні первинної медичної допомоги пацієнтам з ЦП.

Спеціалізована медична допомога:

Лікарі: терапевт, гастроентеролог, лаборант, лікар з ультразвукової діагностики, ендоскопісти; за необхідності - хірург, онколог, ендокринолог, ревматолог, рентгенолог, кардіолог, дієтолог; інші фахівці та середній медичний персонал, які беруть участь у наданні спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з ЦП та його ускладненнями.

Лікарські засоби (нумерація не впливає на порядок призначення): альбумін, мідодрин, норепінефрин, октреотид, терліпресин.

VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря клінічного маршруту пацієнта (КМП) з ГРС.

2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря КМП з ГРС.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Ускладнення цирозу печінки: гепаторенальний синдром».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове

запровадження КМП в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2024 рік – 90%.

2025 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються лікарями загальної практики-сімейними лікарями, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів загальної практики-сімейних лікарів, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП ведення пацієнта з ГРС. Джерелом інформації є КМП, наданий лікарем загальної практики-сімейним лікарем.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

VII. Перелік літературних джерел та нормативно-правових актів, використаних при розробці уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Цироз печінки», 2024. https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12 березня 2024 року № 418 «Про затвердження шістнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

**Директор Департаменту
медичних послуг**

Тетяна ОРАБІНА