

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Учебно-методическое пособие

Москва – 2013

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Учебно-методическое пособие

Утверждено ЦКМС
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Москва – 2013

Рецензенты:

А.Г.Авандилов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и под-
ростковой медицины РМАПО;

И.Ю.Демидова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии
и диабетологии РНИМУ

Авторы:

сотрудники кафедры общей терапии
факультета усовершенствования врачей
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова:

Н.Г.Потешкина – д.м.н., профессор;

С.К.Аджигайтканова – к.м.н., доцент

**Современные принципы диагностики и лечения осложнений
цирроза печени.** – Учебно-методическое пособие. – М., ГБОУ ВПО
РНИМУ им. Н.И.Пирогова, 2013. – с.44.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей-терапевтов,
врачей-гастроэнтерологов, врачей общей практики, аспирантов, ординаторов,
интернов, студентов медицинских вузов. В пособии рассмотрены причины раз-
вития, а также подробно разобраны вопросы диагностики и терапии различных
осложнений цирроза печени.

©ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России, 2013 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
Классификация цирроза печени.....	5
Осложнения цирроза печени.....	7
Спонтанный бактериальный перитонит.....	14
Гипонатриемия разведения.....	21
Гепаторенальный синдром.....	23
Печеночная энцефалопатия.....	27
Портальная гипертензия и кровотечение из варикозно- расширенных вен пищевода и желудка.....	34
Литература.....	41

Список сокращений

- АДГ – антидиуретический гормон
АЖ – асцитическая жидкость
БАБ – бета-адреноблокаторы
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВРВ – варикозно-расширенные вены
ГРС – гепаторенальный синдром
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
МНО – международное нормализованное отношение
МПЭ – минимальная печеночная энцефалопатия
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ПБЦ – первичный билиарный цирроз
ПГ – портальная гипертензия
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ПЭ – печеночная энцефалопатия
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СААГ – сывороточно-асцитический альбуминовый градиент
СБП – спонтанный бактериальный перитонит
ЦП – цирроз печени
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) представляет собой финальную стадию многих хронических заболеваний печени. Термин «цирроз» впервые был введен в 1826 году Лаэннеком, и произошел от греческого *schirrus*, что означает «оранжевый» или «цвет загара» – цвет печени при циррозе во время аутопсии.

Ряд заболеваний печени протекает с развитием фиброза, что определяется как избыточное отложение различных компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена, гликопротеинов, протеогликанов) в печени. Такой ответ на повреждение печени, как правило, является обратимым. Цирроз же, напротив, является процессом необратимым, т.к., помимо фиброза, имеет признаки перестройки структуры печени.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), **цирроз печени** – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. Время прогрессирования поражения печени от стадии гепатита до развития цирроза может быть различной: от нескольких недель до десятков лет.

Цирроз печени – довольно распространенное заболевание, особенно у мужчин в возрасте 18–65 лет. Среди причин смертности от болезней органов пищеварения (исключая опухоли) цирроз печени занимает первое место. В США ежегодно от ЦП и хронических заболеваний печени умирает 35 тысяч человек.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

По этиологии:

- вирусные (В, С, D (дельта)),
- алкогольный,
- лекарственно-индуцированный,
- метаболический (идиопатический гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова, недостаточность α 1-антитрипсина и др.),
- первичный билиарный цирроз (ПБЦ),
- вторичный билиарный цирроз,
- первичный склерозирующий холангит (ПСХ),
- аутоиммунный гепатит,
- нарушение венозного оттока из печени (синдром Бадда–Киари, веноокклюзионная болезнь),
- тяжелая правожелудочковая недостаточность,
- неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП),
- криптогенный.

По морфологическим признакам:

- макронодулярный,
- микронодулярный,
- смешанный.

Клиническая оценка стадии и степени тяжести ЦП основана на выраженности портальной гипертензии (ПГ) и гепатоцеллюлярной недостаточности. В настоящее время разработаны клинические шкалы, позволяющие полуколичественно оценивать стадию (тяжесть) ЦП. Основной шкалой являются диагностические критерии Чайлда–Пью (табл. 1). Впервые шкала была введена в 1964 г. для оценки оперативного риска шунтирующих операций на сосудах печени. В дальнейшем при добавлении дополнительных критериев данная система оценки позволила определять степень тяжести ЦП и оценивать прогноз. Так, при сумме баллов 10 и более смертность пациентов составляет 50% в ближайший год.

Таблица 1

Модифицированная классификация степени тяжести цирроза по Чайлду – Пью

Признак	Баллы		
	1	2	3
Асцит	нет	небольшой (легко контролируемый)	умеренный/большой (плохо контролируемый)
Энцефалопатия	нет	1–2 степени	3–4 степени
Гипербилирубинемия, мкмоль/л	<34,2	34,2–51,3	>51,3
Уровень альбумина, г/л	>35	30–35	<30
Протромбиновый индекс, % МНО	>80 <1,8	60–80 1,8–2,3	<60 >2,3

Сумма баллов 5–7 (класс А) – начальная стадия ЦП.

Сумма баллов 8–10 (класс В) – умеренно выраженный ЦП.

Сумма баллов 11 и более (класс С) – терминальная стадия ЦП.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Асцит

Асцит является наиболее частым осложнением цирроза печени. У 60% пациентов с компенсированным циррозом формируется асцит в течение 10-летнего периода болезни. Появление асцита вызвано развитием портальной гипертензии и, прежде всего, связано с неадекватной экскрецией натрия с мочой, что проявляется положительным натриевым балансом. Огромная доказательная база свидетельствует о том, что главным причинным фактором задержки натрия у пациентов с циррозом печени является расширение сосудов органов брюшной полости (спланхническая вазодилатация). Это приводит к снижению эффективного артериального кровотока с последующей активацией артериальных и кардиопульмональных объемных рецепторов, что ведет к компенсаторной активации вазоконстрикторной и натрий-задерживающей систем, т.е. симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Задержка натрия почками приводит к увеличению внеклеточного объема жидкости и формированию асцита и отеков. Развитие асцита ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и снижением качества жизни пациента с циррозом печени.

НЕОСЛОЖНЕННЫЙ АСЦИТ

Цирроз печени является причиной развития асцита у 75% пациентов. У остальных пациентов асцит формируется в результате онкологических заболеваний, сердечной недостаточности, туберкулеза, заболеваний поджелудочной железы и других причин (табл. 2).

В прошлом асцитическая жидкость подразделялась на трансудат и экссудат. В трансудате (при неперитонеальном асците) уровень белка составляет менее 25 г/л. В экссудате содержание белка, как правило, превышает 25 г/л.

Первичное обследование пациентов с асцитом должно включать сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторное исследование функционального состояния печени, почек, электролитный состав сыворотки, мочи, ультразвуковое исследование брюшной полости, а также анализ асцитической жидкости.

Причины развития асцита

Причины неперитонеальных асцитов	Примеры
Внутрипеченочная портальная гипертензия	1) цирроз печени 2) фульминантная печеночная недостаточность 3) вено-окклюзионная болезнь
Внепеченочная портальная гипертензия	синдром Бадда – Киари
Гипоальбуминемия	1) нефротический синдром 2) белок-теряющая энтеропатия, синдром мальабсорбции
Разные причины	1) микседема 2) панкреатит 3) опухоли яичников
Причины перитонеального асцита	Примеры
Злокачественные асциты	мезотелиома брюшины карциноматоз брюшины
Гранулематозные перитониты	1) туберкулез 2) саркоидоз 3) грибковая и паразитическая инфекция 4) инородные тела
Васкулиты	системная красная волчанка 2) пурпура Шенлейна – Геноха
Разные причины	эозинофильный гастроэнтерит болезнь Уиппла эндометриоз

Классификация асцита и тактика ведения пациента с асцитом в зависимости от его степени выраженности была предложена Международным асцитическим клубом (табл. 3). Диагностический лапароцентез должен быть произведен всем пациентам с впервые выявленным асцитом II и III степени до момента назначения лечения для исключения других причин, вызвавших его, и выявления спонтанного бактериального перитонита (СБП), а также всем пациентам, госпитализированным в связи с нарастанием асцита и/или другими осложнениями цирроза печени (уровень доказательности А I).

Для дифференциальной диагностики причин развития асцита в последние годы в качестве основного диагностического теста используется сыроточно-асцитический альбуминовый градиент (СААГ) (уровень доказательности А II). Если СААГ выше или равен 1,1 г/дл (или 11 г/л), асцит с вероятностью 97% вызван портальной гипертензией. Помимо этого, необходимо измерять общую концентрацию белка асцитической жидкости для установления риска развития спонтанного бактериального перитонита, т.к. пациенты с концентрацией белка в асцитической жидкости ниже 15 г/л имеют повышенный риск СБП (уровень доказательности А I) и нуждаются в профилактическом назначении антибиотиков. Также для исключения СБП необходимо подсчитывать количество нейтрофилов в 1 мл асцитической жидкости и производить ее посев. Исследование амилазы, цитологии, выявление микобактерий должны быть произведены в случае, если диагноз неясен и есть подозрение на заболевания поджелудочной железы, опухоль или туберкулез.

Таблица 3

**Классификация асцита по степени выраженности
(Международный асцитический клуб)**

Степени асцита	Определение
I степень	Незначительный асцит, выявляемый только при УЗИ
II степень	Умеренно выраженный асцит, выявляемый при физикальном обследовании в виде симметричного увеличения живота
III степень	Выраженный напряженный асцит

ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С АСЦИТОМ

Появление асцита у пациента с циррозом говорит о неблагоприятном прогнозе. Смертность достигает примерно 40% в течение первого года и 50% в течение двух лет. К наиболее достоверным предикторам плохого прогноза относятся: гипонатриемия, низкое артериальное давление, повышенный уровень креатинина сыворотки крови и низкий уровень натрия мочи.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕОСЛОЖНЕННЫМ АСЦИТОМ

Пациенты с циррозом и асцитом имеют высокий риск других осложнений заболеваний печени, таких, как рефрактерный асцит, СПБ, гипонатриемия и гепаторенальный синдром (ГРС). Отсутствие этих осложнений классифицирует асцит как неосложненный.

Асцит I степени (незначительный)

Жидкость в брюшной полости визуализируется только с помощью инструментальных методов исследования. Данные о частоте перехода асцита I степени во II и III отсутствуют. Пациентам с I степенью асцита рекомендуют соблюдение гипонатриевой диеты. Диуретические препараты при этом, как правило, назначать не нужно.

Асцит II степени (умеренный)

Жидкость в брюшной полости выявляется при физикальном обследовании. Пациенты данной группы не нуждаются в госпитализации, если у них отсутствуют другие осложнения цирроза. Выделение натрия почками нарушено незначительно, но экскреция натрия снижена относительно его потребления. Лечение направлено на купирование задержки натрия и достижение отрицательного натриевого баланса. Это осуществляется снижением потребления натрия с пищей и усилением выделения натрия почками путем введения диуретических препаратов.

Отрицательный натриевый баланс может быть достигнут путем значительного снижения количества потребляемого натрия с пищей до 4,6–6,9 г в сутки (уровень доказательности VI). Более выраженное снижение не является необходимым и даже может быть потенциально опасным, т.к. способно нарушать нутритивный статус пациента. Так же нет необходимости ограничивать потребление поваренной соли у пациентов с циррозом печени, у которых никогда не выявлялся асцит. Ограничение потребления жидкости необходимо только пациентам с гипонатриемией разведения (уровень доказательности VI).

Антагонисты альдостерона более эффективны, чем петлевые диуретики и являются препаратами выбора у пациентов с асцитом. Альдостерон стимулирует реабсорбцию натрия почками путем увеличения как проницаемости люминальной мембраны, так и активности Na/K АТФазной помпы в базолатеральной мембране. Учитывая медленный эффект альдостерона, доза антагонистов альдостерона должна повышаться каждые 7 дней. Амилорид – мочегонный препарат, воздействующий на собирательную трубочку, менее эффективен, чем антагонисты альдостерона и, может быть использован только у тех пациентов, у кого развиваются тяжелые побочные эффекты терапии антагонистами альдостерона.

Долгое время вопрос о том, назначать ли пациентам с асцитом комбинацию антагонистов альдостерона и петлевых диуретиков (фуросемида) или же использовать в лечении монотерапию антагонистами альдостерона, оставался спорным. На основании данных исследования

Bernardi M., рекомендовано использовать комбинацию антагонистов альдостерона и фуросемида у пациентов с повторным эпизодом асцита. С впервые выявленным асцитом следует придерживаться монотерапии антагонистами альдостерона (спиронолактоном) в стартовой дозе 100 мг/сут и повышения ее при недостаточной эффективности каждые 7 дней на 100 мг до максимальной дозы 400 мг/сут. Контроль адекватности диуретической терапии осуществляется путем измерения веса пациента. Лица, достигающие незначительного снижения веса (менее 2 кг в неделю), рассматриваются как не ответившие на лечение. Им необходимо добавить к лечению фуросемид в стартовой дозе 40 мг в сутки с постепенным пошаговым повышением (шаг – 40 мг) до максимальной дозы 160 мг в сутки. Также добавление фуросемида необходимо пациентам с гиперкалиемией. В течение первого месяца мочегонной терапии необходим частый клинический и биохимический мониторинг. Максимально рекомендуемое снижение веса во время диуретической терапии составляет 500 г в сутки у пациентов с асцитом и 1000 г в сутки при наличии асцита и периферических отеков.

Пациенты с повторным эпизодом асцита нуждаются в комбинированной терапии спиронолактоном и фуросемидом с постепенным повышением дозы при неэффективности терапии. Помимо этого, к комбинированной терапии следует незамедлительно прибегать при сочетании асцита и периферических отеков.

Целью длительной диуретической терапии является достижение состояния отсутствия асцита при использовании минимальных доз диуретиков. При разрешении асцита доза мочегонных препаратов постепенно снижается вплоть до полной отмены для предупреждения развития осложнений, вызванных применением диуретических средств.

При использовании мочегонных препаратов наиболее частыми осложнениями являются: почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия, электролитные расстройства, гинекомастия и судороги мышц. Наиболее часто осложнения диуретической терапии развиваются в течение первых недель лечения. Поэтому в этот период необходимо контролировать уровень креатинина, натрия, калия сыворотки крови. Перед назначением диуретической терапии уровень калия должен быть откорректирован. В случае развития гипонатриемии $< 120\text{--}125$ ммоль/л, прогрессирующей почечной недостаточности, углубления печеночной энцефалопатии и выраженных судорогах все классы диуретических средств необходимо отменить. При развитии выраженной гипокалиемии (< 3 ммоль/л) фуросемид следует отменить. При повышении уровня калия > 6 ммоль/л антагонисты альдостерона отменяются.

III СТЕПЕНЬ АСЦИТА (ВЫРАЖЕННЫЙ)

При появлении асцита III степени методом выбора является парацентез в сочетании с внутривенной инфузией альбумина. Данная тактика более эффективна по сравнению с назначением диуретических препаратов, сокращает сроки госпитализации, а также снижается вероятность развития осложнений.

Удаление большого объема жидкости из брюшной полости сопряжено с возникновением расстройств кровообращения, проявляющихся уменьшением эффективного объема крови. Данные циркуляторные расстройства, а также активизирующиеся вследствие этого механизмы поддержания гомеостаза в кровеносном русле обладают негативным влиянием на организм пациента с циррозом печени. Во-первых, циркуляторная дисфункция при удалении большого объема жидкости приводит к повторному быстрому накоплению жидкости в брюшной полости. Во-вторых, приблизительно у 20% пациентов после объемных парацентезов развивается гепаторенальный синдром (ГРС) и/или задержка жидкости, ведущая к гипонатриемии разведения. В-третьих, происходит увеличение давления в воротной вене после процедуры парацентеза вследствие воздействия вазоконстрикторных механизмов на сосуды печени. Наконец, развитие циркуляторной дисфункции снижает выживаемость пациентов.

Наиболее эффективным методом профилактики циркуляторных расстройств при проведении парацентеза является введение альбумина или плазмозамещающих растворов. В случае удаления менее 5 литров асцитической жидкости возможно введение плазмозамещающих растворов (декстраны или полиглюкин). Однако при удалении более 5 литров жидкости предпочтение следует отдавать раствору альбумина из расчета 8 г на 1 литр удаленной асцитической жидкости внутривенно медленно сразу после процедуры парацентеза. Необходимо помнить, что удаление асцитической жидкости путем парацентеза не влияет на факторы, приводящие к задержке жидкости и натрия, следовательно, после проведения процедуры парацентеза необходимо назначать диуретические препараты для предотвращения повторного накопления жидкости в брюшной полости.

Парацентез должен производиться в стерильных условиях. Абсолютным противопоказанием для процедуры парацентеза является наличие осумкованного асцита. Геморрагические осложнения встречаются редко.

РЕФРАКТЕРНЫЙ АСЦИТ

В соответствии с критериями Международного асцитического клуба под **рефрактерным асцитом** понимают «асцит, который не может быть разрешен консервативно, или ранний возврат которого после процедуры парацентеза не может быть предотвращен медикаментозной терапией». Критерии рефрактерного асцита представлены в таблице 4.

При появлении рефрактерного асцита прогноз крайне неблагоприятный. Медиана выживаемости составляет 6 месяцев. К лечебным мероприятиям при рефрактерном асците относятся: обширные парацентезы, продолжающаяся диуретическая терапия (если она эффективна), трансюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование (TIPS) и трансплантация печени.

Согласно данным, основанным на доказательствах, повторяющиеся парацентезы с введением альбумина являются эффективным и безопасным методом терапии рефрактерного асцита. У большинства пациентов (> 90%) диуретики оказываются неэффективными в предотвращении или сокращении сроков возврата асцита после лапароцентеза. При наличии печеночной энцефалопатии, нарушения функции почек и электролитных нарушений лечение диуретическими препаратами следует прекратить. У остальных пациентов диуретическая терапия должна продолжаться только в случае экскреции более 30 ммоль натрия в день на фоне приема мочегонных средств.

Трансюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование ТВПШ (TIPS) является эффективным методом лечения рефрактерного асцита, но оно ассоциировано с высоким риском развития печеночной энцефалопатии (30–50%). TIPS показан пациентам, нуждающимся в частом проведении лапароцентеза и тем, у кого применение лапароцентеза невозможно из-за развития осумкованного асцита. Не проводится TIPS пациентам с выраженной печеночной недостаточностью (билирубин >5 мг/дл, МНО >2 или сумма баллов по Чайлд–Пью >11, печеночная энцефалопатия 2-й стадии и выше), активной инфекцией, прогрессирующей почечной недостаточностью или сопутствующими тяжелыми заболеваниями сердца и легких.

Диагностические критерии рефрактерного асцита

Длительность терапии	Интенсивная диуретическая терапия максимальными дозами диуретиков в течение 1-й недели с соблюдением гипонатриевой диеты
Отсутствие ответа	Потеря веса менее 800 г за 4 дня
Ранний возврат асцита	Возврат асцита II или III степени менее чем через 4 недели
Осложнения диуретической терапии	Печеночная энцефалопатия, почечная недостаточность (повышение креатинина сыворотки более чем на 100% до 177 ммоль/л и более), гипонатриемия (снижение натрия сыворотки ниже 125 ммоль/л), гипо- или гиперкалиемия в ответ на лечение диуретиками

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНО ПРИ НАЛИЧИИ АСЦИТА

Назначение пациентам с циррозом и асцитом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) ассоциировано с высоким риском развития острой почечной недостаточности, задержкой жидкости, гипонатриемией и резистентностью к диуретикам. Ингибирование синтеза простагландинов в почках ведет к снижению их кровоснабжения и, как следствие, к снижению клубочковой фильтрации. Таким образом, НПВП не следует назначать пациентам с циррозом печени и асцитом. С осторожностью назначаются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, т.к. даже малые дозы способны приводить к артериальной гипотензии и снижению почечного кровотока. Несмотря на снижение давления в портальной вене под действием α 1-адреноблокаторов, в частности празозина, этот класс следует назначать с большой осторожностью, т.к. он может приводить к усилению задержки жидкости и натрия и, как следствие, способствовать нарастанию асцита и периферических отеков. Следует избегать назначения аминогликозидов, особенно в сочетании с ампициллином, для лечения бактериальных инфекций вследствие высокой нефротоксичности.

СПОНТАННЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕРИТОНИТ

Спонтанный бактериальный перитонит (СПБ) – достаточно частое бактериальное осложнение цирроза печени при наличии асцита.

Согласно определению Н.О.Сонн (1964, 1971), СБП – это состояние бактериального инфицирования асцитической жидкости при циррозе печени, когда точный источник и путь заражения неизвестен. Диагноз СБП основывается на данных диагностического парацентеза и устанавливается при повышении числа полиморфно-ядерных нейтрофилов в 1 мл асцитической жидкости более 250 и положительном результате посева жидкости. Все пациенты с циррозом и асцитом находятся в группе риска развития СБП. Распространенность СБП у амбулаторных пациентов с циррозом печени составляет 1,5–3,5%, у госпитализированных – 10%. Пациент, однажды перенесший эпизод СБП, имеет повышенный риск рецидива СБП с частотой 43–69% в год.

В патогенезе отчетливо прослеживается влияние двух факторов:

- дефекты иммунной системы, которые проявляются снижением бактерицидной активности асцитической жидкости, ухудшением фагоцитарной активности, дефицитом компонента комплимента 3b и функциональной недостаточностью лейкоцитов.

- проникновение бактерий в асцитическую жидкость. В осуществлении инфицирования асцитической жидкости большую роль отдают транслокации кишечной флоры. При портальной гипертензии значительно повышается проницаемость кишечной стенки для микроорганизмов. Это сочетается с избыточным количеством бактерий в тонкой кишке. Данное предположение подтверждается тем, что у 70% больных в асцитической жидкости выявляют кишечную микрофлору. Кроме того, не исключается гематогенный занос микроорганизмов особенно из очагов инфекции в мочевыводящих путях и легких. Вероятно, именно этим объясняется тот факт, что при посеве крови выявляется та же культура, что и при посеве асцитической жидкости. К более редким путям инфицирования относят лимфогенный занос и инвазию бактерий через фаллопиевы трубы. Среди больных преобладают лица с декомпенсированным циррозом, чаще всего сочетающимся с резистентным асцитом. В то же время описаны случаи дебюта СБП у больных без асцита, однако, по мере развития заболевания жидкость быстро накапливается. При возникновении гастроинтестинального кровотечения, особенно осложнившегося гиповолемическим шоком, существенно увеличивается вероятность инфицирования асцитической жидкости. Основным биохимическим фактором риска развития СБП считают низкое содержание белка в асцитической жидкости, высокий уровень сывороточного билирубина и креатинина.

Основные факторы риска развития спонтанного бактериального перитонита

1	Снижение общего белка асцитической жидкости ниже 10 г/л
2	Уровень сывороточного билирубина больше 2,5 мг/дл
3	Тромбоцитопения менее 98 000
4	Трофологическая недостаточность
5	Гастроинтестинальное кровотечение
6.	Эпизод СБП в анамнезе
7	Очаги инфекции и бактериемия

СБП может быть заподозрен при наличии одного из следующих критериев:

- симптомы перитонита: боль в животе, напряжение мышц передней брюшной стенки, рвота, диарея;
- признаки системного воспаления: гипер- или гипотермия, озноб, лейкоцитоз, тахикардия, тахипноэ;
- ухудшение функционального состояния печени;
- прогрессирование печеночной энцефалопатии;
- симптомы шока;
- почечная недостаточность;
- желудочно-кишечное кровотечение.

Но необходимо помнить о том, что в 20% случаев СБП протекает бессимптомно.

Диагноз СБП может быть установлен на основании данных диагностического парацентеза, в результате которого можно получить культуру бактерий, вызвавших перитонит и подсчитать количество нейтрофилов в 1 мл асцитической жидкости. Несмотря на использование современных высокочувствительных методов, посев асцитической жидкости дает рост бактерий лишь у 40% пациентов с клиническими признаками СБП и повышенным уровнем нейтрофилов. Определение количества нейтрофилов в асцитической жидкости осуществляется после ее центрифугирования, окраски и подсчета форменных элементов в поле микроскопа. Данное исследование является технически несложным, может быть произведено в любой лаборатории, и занимает не более 4 часов. Когда посев оказывается положительным, наиболее часто рост дают грамотрицательные бактерии, чаще всего *Escherichia coli*, и грамположительные кокки (в основном

стрептококки и стафилококки). В последнее время все чаще появляются штаммы грамотрицательных бактерий, резистентных к терапии хинолонами (до 30%) и триметопримом-сульфаметоксазолом (30%). Из них около 70% хинолон-резистентных форм также устойчивы к триметоприму-сульфаметоксазолу. Наиболее часто хинолон-резистентные штаммы определяются у пациентов, профилактически получавших норфлоксацин. В то время как, резистентность к цефалоспорином – крайне редкое явление, несмотря на профилактическое назначение норфлоксацина. У больных, получающих норфлоксацин профилактически, при повторном эпизоде СПБ наиболее часто высевают грамположительные кокки. Также интересным является тот факт, что этиология СПБ различается в зависимости от места пребывания пациента. Так, при внебольничном нахождении преобладает грамотрицательная флора, а нозокомиальная инфекция при развитии СПБ в стационаре представлена грамположительными бактериями. Различные варианты СПБ представлены в таблице 6.

Таблица 6

Классификация инфицированных асцитов по Gines P

Тип инфекции	Количество нейтрофилов в 1 мл АЖ	Результат посева АЖ
Спонтанный бактериальный перитонит	≥ 250	Положительный (обычно моно-микробный)
Мономикробный ненейтрофильный бактериальный асцит	< 250	Положительный
Культуронегативный нейтрофильный асцит	≥ 250	Отрицательный
Вторичный бактериальный перитонит	≥ 250	Положительный (полимикробный)
Полимикробный бактериальный асцит	< 250	Положительный

Собственно СБП характеризуется положительным результатом посева АЖ, содержанием нейтрофилов более 250 в 1 мл и отсутствием интраабдоминального источника инфекции. При мономикробном ненейтрофильном бактериальном асците культура посева АЖ положительна, а содержание нейтрофилов составляет менее 250 в 1 мл. Пациенты с количеством нейтрофилов ≥ 250 и отсутствием роста определяются в группу культуронегативного нейтрофильного асцита. Клиническая картина данного вида сходна

с таковой при культуropозитивном СПБ и требует аналогичного лечебного подхода. Вторичный бактериальный перитонит может быть заподозрен у пациентов с четкой локализацией боли, при получении полимикробной культуры посева АЖ в сочетании с нейтрофилами асцитической жидкости ≥ 250 в 1 мл и высоким содержанием белка АЖ, а также в случае отсутствия ответа на лечение. Этот вариант инфицирования считается экстраперитонеальным (возникающим в результате перфорации полого органа). В таких случаях требуется срочное хирургическое вмешательство. Полимикробный бактериальный асцит – ятрогенное состояние, вызванное повреждением кишечника во время выполнения парацентеза. Результат посева положителен, но полимикробный бактериальный асцит обычно не вызывает увеличение содержания нейтрофилов и разрешается самостоятельно.

Исходя из вышесказанного, посев АЖ часто оказывается отрицательным и, соответственно, не может являться критерием для постановки диагноза СПБ. Однако он необходим для определения тактики антибактериальной терапии. В дополнении к посеву АЖ всем пациентам с подозрением на СБП необходимо проводить посев крови перед началом антибактериальной терапии (уровень доказательности AI).

В половине случаев СБП возможно одновременное инфицирование плевральной полости. Данное осложнение возможно при имеющемся уже гидротораксе, и известно как спонтанная эмпиема плевры. Диагноз основывается на исследовании плевральной жидкости. Согласно последним представлениям, диагноз спонтанной эмпиемы плевры может быть установлен при обнаружении более 250 нейтрофилов в 1 мл плевральной жидкости и положительном посеве, а также при отсутствии бактериального роста и количестве нейтрофилов более 500 в 1 мл, при исключении воспалительных процессов в легких.

ЛЕЧЕНИЕ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

Антибактериальная терапия

Эмпирическая антибактериальная терапия должна начинаться незамедлительно после установления диагноза СБП, не дожидаясь результатов посева АЖ. При выборе антимикробного препарата необходимо учитывать, что потенциально нефротоксические средства (группа аминогликозидов) не должны назначаться в качестве эмпирической терапии. Хорошо зарекомендовал себя препарат 3-го поколения цефалоспоринов – цефотаксим, который является хорошо изученным у пациентов со СБП, спектр его действия охватывает большинство микроорганизмов, вызывающих СБП. Кроме этого, в АЖ достигается высокая его концентрация. Эффективность терапии цефотаксимом оценивается в 77–98%. Общепри-

нятой является доза 4 г/сут. Пятидневный курс лечения также эффективен, как и десятидневный.

Альтернативой цефотаксиму может служить комбинация амоксициллина с клавулоновой кислотой, назначенная парентерально с последующим переходом на пероральный прием.

Ципрофлоксацин также эффективен, как и цефотаксим; может быть назначен либо внутривенно курсом на 7 дней, либо 7-дневным курсом с внутривенным введением в первые 2 дня, и пероральным в последующие 5 дней.

В случае неосложненного СБП (отсутствие почечной недостаточности, печеночной энцефалопатии, желудочно-кишечного кровотечения и симптомов шока) может быть использован офлоксацин, перорально. Однако хинолоны не могут быть использованы у пациентов, профилактически получающих норфлоксацин, а также в случае возникновения симптомов СБП у стационарных больных. В данной ситуации препаратами выбора являются цефотаксим и комбинация амоксициллина с клавулоновой кислотой.

Результат антибактериальной терапии следует оценивать через 2 дня от начала лечения. Положительным ответом считается уменьшение количества нейтрофилов до уровня < 250 в 1 мл и стерильная АЖ при положительном посеве в момент установления диагноза. В случае снижения количества нейтрофилов менее чем на 25% от исходного уровня и/или утяжеления клинических симптомов, состояние оценивается как отсутствие ответа. Это должно наводить на мысль о наличии резистентной флоры и обуславливать изменение терапии с учетом чувствительности к антибактериальным средствам, назначения альтернативных антибиотиков широкого спектра действия; либо о вторичном характере перитонита и необходимости хирургического вмешательства (уровень доказательности AI).

Лечение спонтанной эмпиемы плевры не отличается от такового при СБП.

Альбумин

СПБ в отсутствие септического шока может приводить к циркуляторным расстройствам и осложняться печеночной недостаточностью, печеночной энцефалопатией и 1-м типом гепаторенального синдрома (ГРС). И, несмотря на разрешение инфекции, смертность при СБП составляет 20%. Согласно рандомизированным контролируемым исследованиям, было доказано, что при добавлении к терапии цефотаксимом альбумина внутривенно из расчета 1,5 г/кг массы тела в первый день и 1 г/кг в тре-

тый день установления диагноза, значительно уменьшалась вероятность возникновения ГРС 1-го типа (с 30% до 10%) и снижалась смертность (от 29% до 10%). До настоящего времени не получено убедительных доказательств уменьшения частоты осложнений СБП при добавлении к терапии кристаллоидов или коллоидов.

Профилактика спонтанного бактериального перитонита

Большинство эпизодов СБП вызываются грамотрицательной флорой. Идеальный препарат для профилактики данного осложнения должен отвечать следующим критериям.

Он должен быть безопасным и способным эффективно снижать количество грамотрицательных бактерий в ЖКТ и в то же время не влиять на анаэробную флору кишечника, выполняющую защитные функции, т.е. осуществлять селективную кишечную деконтаминацию. Наиболее часто СБП развивается у следующих групп пациентов:

- больные с острым желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК),
- пациенты с низким содержанием белка АЖ,
- пациенты со СБП в анамнезе.

При остром ЖКК бактериальная инфекция, в том числе СБП, встречается достаточно часто, в 25–65% случаев. Причем вероятность СБП увеличивается прямо пропорционально степени декомпенсации цирроза печени и объему кровопотери. И наоборот, у пациентов с бактериальной инфекцией наиболее часто встречаются повторные кровотечения из ВРВ пищевода и желудка, высока смертность от ЖКК. Соответственно, профилактическое назначение антибактериальных препаратов у данной категории пациентов позволяет снижать как вероятность бактериальных осложнений (СБП и септицемия), так и рецидив ЖКК.

Наиболее часто для селективной деконтаминации в этом случае использовался норфлоксацин – препарат с относительно низкой абсорбцией из ЖКТ, имеющий активность в отношении грамотрицательной флоры, не влияющий на грамположительные кокки и анаэробную флору. Однако в последнее время стали появляться хинолон-резистентные штаммы, не чувствительные к воздействию норфлоксацина. Кроме этого, определенное количество бактериальных осложнений ассоциировано с грамположительными бактериями, связанными с различными инвазивными вмешательствами у этих пациентов. Исходя из этого, в настоящее время препаратом выбора для профилактики СБП у пациентов с ЖКК и выраженным нарушением функции печени является цефтриаксон. Недавнее исследование показывает превосходство внутривенного введения цефтриаксона над пероральным приемом норфлоксацина в

качестве профилактики СБП и других бактериальных осложнений у пациентов с ЖКК и продвинутой стадией цирроза печени. Если имеется 2 и более критерия выраженного нарушения функции печени: асцит, трофологическая недостаточность, энцефалопатия или уровень билирубина выше 3 мг/дл (51,3 ммоль/л), то для профилактики следует назначать цефтриаксон, а пациентам с менее выраженным поражением печени можно применять норфлоксацин или другие препараты группы фторхинолонов.

Другой группой высокого риска развития СБП являются пациенты с низким уровнем белка АЖ (менее 10 г/л) и высоким уровнем билирубина без СБП в анамнезе. Немногочисленные исследования показывают, что профилактическое назначение норфлоксацина в дозе 400 мг в сутки снижает риск СБП и улучшает выживаемость. Однако для достижения этих целей необходимо длительное непрерывное использование норфлоксацина (не менее 6–12 месяцев).

Согласно данным эпидемиологических исследований, рецидив СБП после перенесенной инфекции встречается в 70% случаев. Выживаемость в первый год после эпизода СБП составляет 30–50%, во второй – 25–30%. Исходя из этого, всем пациентам, перенесшим СБП, следует назначать антибактериальные препараты для профилактики рецидива инфекции. Для этого можно использовать ежедневный прием ко-тримоксазола или ципрофлоксацина по 750 мг в неделю. Однако препаратом выбора в данном случае является норфлоксацин в дозе 400 мг в сутки (уровень доказательности AI). Препараты следует назначать длительно до момента улучшения функции печени, трансплантации или смерти.

Прогноз после перенесенного СБП неблагоприятный, поэтому все пациенты со СБП рассматриваются в качестве претендентов на трансплантацию печени.

ГИПОНАТРИЕМИЯ РАЗВЕДЕНИЯ

Гипонатриемия разведения – это снижение сывороточного уровня натрия ниже 130 ммоль/л. Однако снижение уровня натрия ниже 135 ммоль/л тоже должно считаться гипонатриемией согласно современным рекомендациям по коррекции гипонатриемии. Встречается данное осложнение часто при декомпенсированном циррозе печени и является неблагоприятным прогностическим признаком, т.к. связано с повышением смертности, особенно в результате неврологических осложнений. В основе патогенеза лежит нарушение экскреции жидкости почками в результате гиперсекреции антидиуретического гормона, что проявляется более выраженной задержкой жидкости относительно натрия.

У пациентов с циррозом печени может встречаться 2 вида гипонатриемии: гиповолемическая и гиперволемическая. Гиперволемическая гипонатриемия характеризуется низким уровнем натрия и увеличением внеклеточного объема жидкости у пациентов с асцитом и отеками. Она может развиваться спонтанно, в результате введения гипотонических растворов или вторично, как следствие осложнений цирроза, в частности бактериальных инфекций. Гиповолемическая гипонатриемия встречается гораздо реже, характеризуется низким уровнем натрия в отсутствие асцита и отеков. Данный вид является осложнением массивной диуретической терапии.

Концентрация натрия в крови является важным прогностическим критерием цирроза печени, а наличие гипонатриемии тесно связано со снижением выживаемости, в том числе после трансплантации печени.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОНАТРИЕМИИ

До настоящего времени не получено убедительных данных об уровне натрия, при котором следует начинать лечение. Однако общепринятой точкой старта терапии является 130 ммоль/л и ниже.

Лечение гиповолемического варианта гипонатриемии заключается в введении растворов натрия, а также в установлении причин возникшего осложнения (чаще всего избыточное назначение диуретиков).

Основной целью коррекции гиперволемической гипонатриемии является достижение отрицательного водного баланса с целью снижения увеличенного объема жидкости в организме, что повлечет нормализацию уровня сывороточного натрия.

Долгое время стандартной терапией считалось ограничение поступления жидкости в организм менее 1 литра в день, однако это мероприятие эффективно лишь для прекращения дальнейшего снижения натрия, а возвращение уровня натрия до нормы происходит крайне редко.

Использование гипертонических солевых растворов недостаточно эффективно в виду короткого их эффекта и увеличения выраженности асцита и отеков. Нельзя исключить благоприятного влияния раствора альбумина на нормализацию уровня натрия. Но данных, указывающих на эффективность данного метода, недостаточно.

Патогенетически обоснованное лечение гипонатриемии основано на нормализации экскреции жидкости. Ранние попытки использования демеклоциклина или к-опиоидных агонистов оказались неудачными из-за выраженных побочных эффектов. В последние годы произошло значительное продвижение в возможности терапии гипонатриемии. Это произошло благодаря открытию класса ваптанов – препаратов, вызыва-

ющих селективную блокаду V2-рецепторов антидиуретического гормона в собирательных трубочках. Эти препараты эффективны при состояниях, ассоциированных с высоким уровнем вазопрессина, что встречается при синдроме неадекватной секреции АДГ, сердечной недостаточности и циррозе печени. Результаты исследований убедительно показывают, что введение ваптанов коротким курсом (от 1 недели до 1 месяца) ассоциировано с увеличением суточной продукции мочи, экскреции жидкости и улучшением показателей сывороточного натрия в 45–82% случаев. Ваптаны не влияют на функции почек, уровень натрия в моче и на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Наиболее часто встречающийся побочный эффект ваптанов – ощущение жажды. При лечении ваптанами необходимо учитывать потенциально возможные осложнения терапии, а именно: гипернатриемию, дегидратацию, почечную недостаточность и осмотический демиелинизирующий синдром, что проявляется при быстром подъеме уровня натрия. Хотя в большинстве исследований данные осложнения встречались крайне редко. Тем не менее, лечение ваптанами следует начинать в условиях стационара с постоянным контролем уровня сывороточного натрия. Также необходимо избегать резкого повышения уровня натрия (более 8–10 ммоль/л в день). Ваптаны не следует назначать лицам с нарушением сознания (в т.ч. с признаками энцефалопатии), которые в виду снижения уровня сознания не могут пить воду, что может привести к дегидратации и развитию гипернатриемии. Метаболизм ваптанов происходит в печени при участии цитохрома CYP3A. Следовательно, препараты, ингибирующие данный цитохром, такие как кетоконазол, кларитромицин, грейпфрутовый сок и др., способны усиливать влияние ваптанов и приводить к значительному повышению уровня натрия. И наоборот, индукторы CYP3A, такие как рифампицин, барбитураты и фенитоин, могут снижать эффективность ваптанов.

Одним из представителей ваптанов является толваптан, одобренный в США для лечения выраженной гиперводемической гипонатриемии (< 125 ммоль/л), ассоциированной с циррозом, асцитом, сердечной недостаточностью. Однако в Европе данный препарат лицензирован пока только для лечения синдрома неадекватной продукции АДГ.

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Гепаторенальный синдром (ГРС) – это состояние, характеризующееся развитием почечной недостаточности у пациентов с заболеваниями печени на продвинутых стадиях в отсутствие других причин, способных приводить к почечной недостаточности. Таким образом, ГРС – это диагноз,

устанавливаемый при исключении всех возможных причин развития почечной недостаточности. В 1994 году Международный асцитический клуб сформулировал большие критерии ГРС, а также выделил ГРС на два типа. В 2007 г. данные критерии были пересмотрены и модифицированы.

Таблица 7

Диагностические критерии ГРС

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Цирроз печени с асцитом- Креатинин сыворотки >1,5 мг/дл (133 ммоль/л)- Отсутствие симптомов шока- Отсутствие гиповолемии (нет улучшения функции почек, т.е. нет уменьшения уровня креатинина < 133 ммоль/л после двухдневной отмены диуретиков и введения альбумина 1 г/кг в день)- Нет данных о настоящем или предшествовавшем назначении нефротоксичных препаратов- Отсутствие паренхиматозных заболеваний почек (протеинурия <0,5 г/день, нет микрогематурии и отсутствие данных о поражении почек при УЗИ) |
|--|

Известно, что ГРС бывает двух типов. Первый тип ГРС является быстро прогрессирующим нарушением функции почек в ответ на быстрое и прогрессирующее ухудшение функции печени. Чаще всего данный тип встречается при тяжелых алкогольных гепатитах или у пациентов с терминальной стадией цирроза печени при развитии септических осложнений, таких как СПБ. Хотя, иногда установить причину, приведшую к развитию ГРС невозможно. Традиционно, 1-й тип ГРС диагностируют при повышении уровня креатинина более чем на 100% от исходного уровня, что соответствует уровню более чем 2,5 мг/дл (221 ммоль/л). 2-й тип ГРС развивается у пациентов с рефрактерным к диуретической терапии асцитом и характеризуется более стабильным и менее прогрессирующим снижением функции почек. Также не исключена трансформация ГРС 2-го типа в ГРС 1-го типа спонтанно или вследствие развития СБП.

В патогенезе ГРС предполагается участие 4 механизмов:

- расширение сосудов брюшной полости, что приводит к снижению эффективного артериального кровотока;
- активация симпатической нервной системы и РААС, приводящая к ренальной вазоконстрикции и нарушению механизмов поддержания сосудистого тонуса;

- нарушение функции сердца в результате развития цирротической кардиомиопатии, что снижает компенсаторные механизмы поддержания артериального давления (повышение сердечного выброса в ответ на расширение сосудов брюшной полости);
- повышение синтеза вазоактивных медиаторов (цистеинил лейкотриены, тромбоксан А2, F2-изопростаны, эндотелин-1), которые могут нарушать почечный кровоток и гломерулярную микроциркуляцию.

Основным фактором риска развития ГРС является бактериальная инфекция, в частности СПБ. Известно, что ГРС развивается у 30% пациентов с СПБ. Прогноз ГРС остается неблагоприятным. Средняя выживаемость пациентов с развившимся ГРС не превышает 3 месяцев, а для ГРС 1-го типа она составляет 1 месяц.

ЛЕЧЕНИЕ ГРС

Общие рекомендации

ГРС является жизнеугрожающим осложнением, поэтому при установлении этого диагноза лечение следует начинать незамедлительно. Пациента следует поместить в палату интенсивной терапии или отделение реанимации. Общие рекомендации сводятся к следующему.

1. Необходимо тщательно контролировать жизненно важные показатели (АД, диурез, ЦВД и пр.), печеночные тесты и проводить динамическую оценку функции почек.

2. Недопустимо избыточное введение жидкости из-за риска развития задержки жидкости и развития гипонатриемии разведения.

3. Раннее выявление бактериальной инфекции: посев крови, мочи, АЖ и в случае обнаружения – прием антибиотиков.

4. Использование парацентеза. По поводу использования парацентеза при ГРС в настоящее время не накоплено достаточного количества информации. Лишь некоторые исследования подтверждают его эффективность. Однако при напряженном асците с целью облегчения дискомфорта пациента возможно назначение парацентеза с удалением большого количества жидкости при обязательном введении альбумина из расчета 8 г на каждый литр удаленной жидкости (уровень доказательности VI).

5. Все диуретики следует отменить при подозрении на ГРС. Абсолютно противопоказаны калийсберегающие диуретики из-за риска развития жизнеугрожающей гиперкалиемии (уровень доказательности AI). Однако фуросемид может быть использован в двух случаях: поддержание диуреза и при перегрузке объемом (повышение ЦВД).

Специфическое лечение

Наиболее эффективным направлением в лечении ГРС является введение вазоконстрикторов. Среди всех вазоконстрикторных средств более изученным является аналог вазопрессина терлипрессин. Аналоги вазопрессина значительно улучшают выраженную дисциркуляцию путем сужения сосудов брюшной полости, и тем самым, повышают артериальное давление. Огромное количество исследований, в т.ч. рандомизированных, показали, что терлипрессин улучшает функцию почек у 40–50% пациентов с ГРС 1-го типа. Начальная доза терлипрессина составляет 1 мг в 4–6 часов. Максимальная – 2 мг/4–6 часов. Повышение дозы возможно в случае недостаточного снижения уровня креатинина (менее 25% от исходного, на третий день терапии). Лечение продолжается до достижения уровня креатинина менее 133 ммоль/л. Ответ на терапию характеризуется прогрессивным снижением уровня креатинина менее 133 ммоль/л, увеличением АД, повышением объема выделяемой мочи и нарастанием уровня натрия. Ориентировочное время ответа зависит от исходного уровня креатинина и составляет 14 дней. Предикторами хорошего ответа на лечение являются уровень билирубина менее 10 мг/дл и повышение АД более чем на 5 мм рт.ст. на третий день лечения. Повторное развитие ГРС после отмены терлипрессина встречается крайне редко, и возобновление приема терлипрессина дает хорошие результаты. К побочным эффектам терапии относятся кардиоваскулярные осложнения (ишемия миокарда, аритмии, брадикардия, повышение АД), которые встречаются у 12% пациентов. Для повышения эффективности терлипрессина его следует комбинировать с альбумином из расчета 1 г/кг массы тела в первый день терапии и 40 г/сут в последующие дни приема. Помимо этого, терлипрессин увеличивает выживаемость пациентов с ГРС 1-го типа.

К другим вазоконстрикторным средствам, используемым для лечения ГРС, относят норадrenalин и мидодрин в сочетании с октреотидом. В обоих случаях дополнительно назначается альбумин. Мидодрин назначают перорально в дозе 2,5–7,5 мг каждые 8 часов, октреотид – 0,1 мг/8 часов подкожно с последующим повышением доз до 12,5 мг/8 часов и 0,2 мг/8 часов соответственно при отсутствии эффекта от прежней дозы.

Несмотря на достигнутые успехи медикаментозной терапии ГРС, методом выбора лечения как 1-го, так и 2-го типа ГРС является трансплантация печени с уровнем выживаемости около 65%. Такой низкий процент выживаемости после проведения оперативного лечения у пациентов с ЦП и ГРС в сравнении с больными ЦП без ГРС обусловлен тем фактом, что

почечная недостаточность является предиктором плохого прогноза при трансплантации печени.

Профилактика ГРС

Всем пациентам со СПБ в дополнение к антибиотикам необходимо проводить внутривенную инфузию альбумина (уровень доказательности AI).

При развитии тяжелого острого алкогольного гепатита для профилактики развития ГРС назначается пентоксифиллин 400 мг 3 раза в день сроком на 4 недели.

В ходе некоторых исследований было установлено, что назначение норфлоксацина в дозе 400 мг/сут снижает вероятность развития ГРС при декомпенсированном циррозе печени.

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Печеночная энцефалопатия – синдром, охватывающий комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, развивающихся при печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови.

ПЭ может встречаться не только при циррозе печени. Исходя из этого, выделяют несколько типов ПЭ:

тип А – энцефалопатия, ассоциированная с острой печеночной недостаточностью;

тип В – энцефалопатия как следствие порто-системного шунтирования в отсутствие поражения печени;

тип С – энцефалопатия, ассоциированная с циррозом печени и портальной гипертензией/порто-системным шунтированием.

В свою очередь тип С подразделяется на эпизодическую ПЭ, персистирующую и минимальную. Эпизодическая энцефалопатия может быть обусловлена воздействием провоцирующих (триггерных факторов), а также быть спонтанной, при которой невозможно установить причину, приведшую к появлению симптомов ПЭ. Также энцефалопатия может носить рецидивирующий характер при возникновении 2 и более эпизодов ПЭ в год.

Причины и механизмы развития ПЭ до сих пор являются целью многих исследований, т.к. полного представления о процессе возникновения изменений нет. Основной теорией патогенеза в настоящее время принята «теория глии», согласно которой избыточное поступление аммиака и других нейротоксических веществ вызывает набухание астроцитов и отек мозга. Основным нейротоксичным агентом в настоя-

щее время признан аммиак. Как известно, аммиак поступает в кровь из нескольких органов (почки, мышцы), но самый высокий его уровень определяется в воротной вене, куда он попадает в результате уреазной активности протеолитических бактерий толстой кишки и деаминация глутамина в тонкой кишке. Т.к. аммиак является ключевым субстратом для синтеза мочевины и глутамина в печени, снижение ее функции, а также шунтирование крови в обход печени приводит к повышению концентрации аммиака в системном кровотоке и, как следствие, проникновению через гематоэнцефалический барьер. В этой ситуации астроциты берут на себя роль утилизатора аммиака путем синтеза в них глутатиона, что и приводит к ряду нейрхимических изменений, являющихся причиной нарушения функционирования астроцитов и появления клинической симптоматики ПЭ.

Помимо этого, в патогенезе ПЭ принимают участие и другие эндогенные нейротоксины, т.к. меркаптаны, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, являющиеся продуктами гидролиза в толстой кишке серосодержащих аминокислот и жиров. Причиной функциональных нарушений астроглии при заболеваниях печени является также аминокислотный дисбаланс, который характеризуется увеличением содержания в крови ароматических аминокислот и снижением уровня аминокислот с разветвленной боковой цепью.

Эпизодическая ПЭ реализуется под воздействием провоцирующих (триггерных) факторов (табл. 8).

Таблица 8

Факторы, провоцирующие развитие печеночной энцефалопатии

1	Желудочно-кишечные кровотечения
2	Инфекции
3	Дегидратация как осложнение диуретической терапии
4	Рвота
5	Диарея
6	Запор
7	Гипонатриемия
8	Гипо- и гиперкалиемия
9	Использование бензодиазепинов, употребление наркотиков
10	Наложение шунтов (TIPS)
11	Передозировка слабительных средств (лактолозы)

Тест связи чисел

__ __ 201_г.

фамилия, имя, отчество _____

дата рождения _____ время выполнения, сек _____

образцы номера (имя, отчество) _____

Время выполнения (сек)	Стадия ПЭ
менее 30	0
31-45	патологич.
46-65	1
66-90	2
91-120	3
более 120	4

Рис. 1. Тест связи чисел.

Особое внимание в последние годы уделяется минимальной ПЭ. Считается, что до 80% пациентов с циррозом печени имеют признаки минимальной ПЭ. При данном типе ПЭ отсутствуют характерные клинические признаки, и нарушения могут выявляться только с помощью специальных психометрических тестов (тест связи чисел, тест линий). Качество жизни таких пациентов снижается в связи с потерей внимания, замедлением ответных реакций. Исходя из этого, минимальная ПЭ несет в себе огромную скрытую опасность, т.к. установлено, что у людей, страдающих ПЭ, в экстренных ситуациях замедляется реакция. Это, прежде всего, опасно для людей, управляющих транспортом, диспетчеров. Установлено, что пациенты с

МПЭ чаще других попадают в дорожно-транспортные происшествия, чем больные с ЦП без энцефалопатии.

Диагностировать и лечить ПЭ необходимо именно в этой ранней стадии. При МПЭ можно достичь больших результатов от лечения по сравнению с терапией, начатой в более поздние стадии.

Клиническая картина ПЭ складывается из нарушения сознания, интеллекта, моторики, личности и речи. Наиболее подробно эти изменения отражает классификация West Haven.

Таблица 9

Критерии West Haven

Стадия 0	Изменений поведения и личности нет. Астериксиса нет.
Стадия 1	Рассеянность, невозможность сосредоточиться, нарушение способности к счету (сложение, вычитание). Сонливость, бессоница или инверсия сна. Эйфория или депрессия. Редкий хлопающий тремор (1–2 движения за 30 с).
Стадия 2	Летаргия или апатия. Дезориентация во времени и пространстве. Неадекватное поведение. Невнятная речь. Нерегулярный тремор (3–4 движения за 30 с).
Стадия 3	Выраженная дезориентация. Спутанность сознания, заторможенность, вплоть до ступора. Астериксис чаще отсутствует.
Стадия 4	Кома.

Пациенты с клинически выраженной ПЭ демонстрируют снижение краткосрочной памяти и внимания. Характерным является появление хлопающего тремора (астериксиса), хотя он также встречается при уремии, дыхательной недостаточности и барбитуровой интоксикации. Астериксис легче выявить при вытянутых руках с расставленными пальцами или при максимальном разгибании кисти с фиксированным предплечьем. При этом наблюдаются быстрые сгибательно-разгибательные движения в пястно-фаланговом и лучезапястном суставе. У некоторых больных с ПЭ появляется выраженный «печеночный» запах. К более редким клиническим симптомам ПЭ относят гипервентиляцию и снижение температуры тела.

ДИАГНОСТИКА ПЭ

Повышенный уровень аммиака в крови, долгое время считавшийся классическим лабораторным признаком ПЭ, в настоящее время не имеет такого значения. Установлено, что уровень аммиака может повышаться и при других состояниях, в ряде исследований доказано отсутствие четкой корреляции между уровнем ПЭ и аммиака в крови. Кроме этого, не доказано, что определяемый в периферической крови аммиак соответствует таковому в системе гематоэнцефалической циркуляции. Таким образом, определение аммиака в плазме крови не рекомендуется ни для установления диагноза ПЭ, ни для определения эффективности лечения.

Из инструментальных методов диагностики ПЭ применяется ЭЭГ, которая позволяет зафиксировать замедление α -ритма на ранних стадиях и появление δ - и θ -активности на более поздних, а также появление в 4-й стадии трехфазных волн. Хотя эти изменения не являются специфичными для ПЭ.

В последние годы увеличивается количество работ, посвященных применению магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике ПЭ. Характерно повышение интенсивности сигнала T1 базальных ганглиев и белого вещества мозга. Чувствительность метода приближается к 100%.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЭ

Проводить дифференциальную диагностику ПЭ следует со следующими состояниями:

- поражение ткани головного мозга, такие как субдуральная гематома, внутричерепное кровоизлияние, ОНМК, опухоль и абсцесс;
- инфекции: менингит, энцефалит;
- метаболическая энцефалопатия: гипогликемия, электролитный дисбаланс, гипоксия, гиперкапния, уремия;

- гипераммониемия при других состояниях: врожденные нарушения метаболизма мочевины, утеросигмоидостомия;
- токсическая энцефалопатия, связанная с употреблением алкоголя: острая интоксикация этанолом, алкогольный делирий, синдром Вернике–Корсакова;
- токсическая энцефалопатия, ассоциированная с применением лекарственных препаратов: седативные и антипсихотические средства, антидепрессанты и салицилаты.

Лечение ПЭ

Лечение ПЭ складывается из следующих мероприятий.

1. Устранение провоцирующих факторов:

- а. – кровотечения;
- б. – электролитные расстройства;
- в. – почечная недостаточность;
- г. – запор;
- д. – инфекции (необходим посев крови, мочи, асцитической жидкости);
- е. – массивная диуретическая терапия и др.

2. Отмена препаратов, угнетающих ЦНС, особенно группу бензодиазепинов. При выраженном возбуждении допустимо введение галоперидола в качестве седативного препарата.

3. Пациенты с выраженной ПЭ (стадии 3 и 4) нуждаются в эндотрахеальной интубации и нахождении в палатах интенсивной терапии.

4. Диета. Принято считать, что ограничение потребления белка с пищей способствует разрешению ПЭ. Однако в последние годы появляется все больше доказательств наличия синдрома недостаточного питания у пациентов с ЦП, особенно алкогольной этиологии, а также негативного влияния его на течение и прогноз заболевания. Исходя из этого, достаточная калорийность потребляемой пищи не вызывает сомнений, а суточное потребление белка остается вопросом для дискуссий. С одной стороны, пациенту необходимо ограничить поступление белка с пищей для уменьшения образования аммиака в толстой кишке. С другой стороны, при ЦП отмечается повышение катаболизма белков и, следовательно, увеличение продуктов распада (аммиака, меркаптанов) в крови, что может потребовать необходимости большего их введения извне. Установлено, что пациенты с ЦП нуждаются в увеличении потребления белка до 0,8–1,3 г/кг/день по сравнению со здоровыми людьми (0,6 г/кг/день) для поддержания нормального азотистого баланса. При недостаточном поступлении белка с пищей повышается катаболизм белков в мышцах, что приводит к

появлению или углублению ПЭ. Исходя из этого, ограничение поступления белка у пациентов с ЦП больше не рекомендуется. Предпочтение следует отдавать растительным белкам ввиду лучшей их переносимости по сравнению с животными, особенно белками «красного мяса» (говядина, баранина, свинина). Это обусловлено наличием в растительной пище пищевых волокон и уменьшенным содержанием ароматических аминокислот, усиливающих проявления ПЭ. В дополнение к растительным белкам рекомендуется употреблять мясо птицы и рыбы. Кроме того, больной должен получать адекватные количества витаминов и микроэлементов.

5. Медикаментозное лечение.

Уменьшение образования аммиака в кишке

Лактулоза (бета-галактопиранозилфруктоза) и лактитол (бета-галактопиранозил-глюцитол) – неабсорбируемые дисахариды, являющиеся основными средствами лечения как минимальной, так и выраженной ПЭ. Лактулоза реализует свой основной эффект (снижение продукции аммиака в кишке) посредством нескольких механизмов: превращение лактулозы в молочную кислоту приводит к ацидификации содержимого в просвете толстой кишки. Это свойство способствует переводу аммиака в амонийную форму с последующей экскрецией с каловыми массами. Помимо этого, закисление в просвете кишки способствует росту молочнокислой флоры (*Bifidobacterium*) и угнетает рост и размножение аммонийпродуцирующей флоры (*Clostridium*, *Enterobacter*, *Bacteroides*). Являясь слабительным средством, лактулоза снижает время пассажа кишечного содержимого (уменьшается время на продукцию аммиака и ускоряется его элиминация). Кроме того, лактулоза является источником углеводов и энергии для сахаролитических бактерий (увеличивается рост биомассы бактерий, использующих аммиак для синтеза белка).

Начальная доза лактулозы составляет 30 мл однократно или дважды в день перорально. Возможно повышение дозы при хорошей ее переносимости до 120 мл/сут. Адекватной считается та доза, при которой развивается послабление стула до 2–4 раз в сутки. Однако следует помнить о последствиях передозировки (выраженная диарея, электролитный дисбаланс и гиповолемия), которая может привести к усилению ПЭ. При тяжелом состоянии больного лактулозу можно назначать в клизмах в соотношении 300 мл лактулозы на 700 мл воды по необходимости (каждые 4 часа). При остро возникшей ПЭ лактулозу можно вводить перорально (через назогастральный зонд) из расчета 45 мл в час до появления стула. Затем доза подбирается индивидуально для достижения опорожнения кишечника 2–4 раза в сутки, что возможно при применении 15–45 мл лактулозы каждые 8–12 часов.

Антибактериальная терапия

Для подавления аммонийпродуцирующей флоры в толстой кишке используются следующие невсасывающиеся антибиотики:

- рифаксимин,
- ципрофлоксацин,
- неомицин,
- ванкомицин,
- канамицин.

Неомицин следует назначать только в острых и тяжелых случаях ПЭ в дозе 2–4 г/сут. Начальная доза составит 250 мг 2–4 раза в день перорально. Неомицин чаще является препаратом резерва для второй линии терапии после начала введения лактулозы. Продолжительность приема составляет не более 7 дней из-за возможности развития ото- и нефротоксичности в результате небольшого системного эффекта.

Эффект метронидазола сопоставим с эффектом вышеперечисленных антибиотиков. Рекомендуются доза метронидазола – 800–1000 мг/сут. Однако длительный прием также нежелателен из-за возможности энцефалотоксического действия.

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) рекомендует следующие режимы санации кишечника:

- неомицин внутрь 0,5 г каждые 6 или 12 часов в течение 7 дней;
- ванкомицин внутрь 1 г 2 р/сут в течение 7 дней;
- метронидазол внутрь 250 мг 3 р/сут в течение 7 дней.

В последнее время широко используется для лечения ПЭ невсасывающийся антибиотик из группы ансамицинов рифаксимин (Альфа-Нормикс). Применявшийся ранее для лечения диареи путешественников, с 2005 года он был одобрен для терапии ПЭ. В сравнении с неомицином рифаксимин обладает хорошей переносимостью, сопоставимой с плацебо. Суточная доза – 1200 мг, разделенная на 3 приема по 400 мг перорально. Эффективность данной дозы не уступает эффективности лактулозы, однако, переносится значительно лучше. В марте 2010 г. рифаксимин получил новое применение: он был одобрен для профилактики рецидива ПЭ. Данное заключение было сделано на основании данных двойного слепого многоцентрового клинического исследования, в котором пациенты получали 550 мг рифаксимицина на протяжении 6 месяцев, что привело к значительному снижению частоты рецидивов ПЭ.

Усиление обезвреживания аммиака в печени

L-орнитин-L-аспартат (Гепа-мерц). Являясь субстратами цикла синтеза мочевины, орнитин и аспартат снижают уровень аммиака в организме

за счет повышения его утилизации в процессе синтеза мочевины. Препарат назначается в дозе 20–40 г/сут в 200–500 мл физ. раствора внутривенно капельно медленно (5 г/час). Возможно использование пероральных форм (гранулят) в дозе 9–18 г/сут.

Связывание аммиака в крови

Бензоат натрия, фенилацетат натрия способствуют связыванию аммиака с образованием гиппуровой кислоты, для планового лечения не используются из-за кратковременного эффекта.

Препараты с различным механизмом действия

- 1) Аминокислотные смеси с повышенным содержанием аминокислот с разветвленной боковой цепью и пониженным содержанием ароматических аминокислот (Гепасол НЕО, Аминостерил Н Геп, Аминосол НЕО). Особенно актуальным становится их использование при трофологической недостаточности, часто сопровождающей пациентов с ЦП, и у больных с нарушением сознания, нуждающихся в парентеральном питании.
- 2) Цинк. Для пациентов с ЦП характерна нехватка цинка. Однако даже при нормальном его содержании в организме, введение цинка в дозе 600 мг/день перорально ведет к уменьшению проявлений ПЭ за счет усиления синтеза мочевины.

Неспецифическая детоксикация

- 1) 5% глюкоза с витаминами,
- 2) электролиты,
- 3) введение липоевой кислоты, эссенциальных фосфолипидов).

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И КРОВОТЕЧЕНИЕ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

Портальная гипертензия (ПГ) – постоянное повышение уровня давления в системе воротной вены более 13 мм рт.ст. и/или повышение портального градиента (разница между давлением в портальной вене и нижней полой вене) более 7 мм рт.ст. Клинически данный симптомокомплекс включает увеличение размеров селезенки, варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка с кровотечением из них, а также – асцит.

ВРВ встречается у 50% пациентов с ЦП, причем их появление напрямую связано с тяжестью ЦП. Так, при ЦП класса А по Чайлду – Пью ВРВ развивается у 40% пациентов, а при классе С уже у 85% больных. Опасность заключается в высокой смертности пациентов, имеющих ВРВ пищевода и желудка, т.к. в 15–20% кровотечение из ВРВ заканчивается летальным исходом.

Классификация ПГ основана на уровне портального блока.

1. Надпеченочная:
 - a. тромбоз печеночных вен (синдром Бадда – Киари, инвазия опухолью);
 - b. заболевания сердечно-сосудистой системы (констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная регургитация, правожелудочковая недостаточность);
 - c. обструкция нижней полой вены (мембрана в просвете нижней полой вены, инвазия опухолью).
2. Внутрпеченочная:
 - А) пресинусоидальная:
 - a. – первичный билиарный цирроз (начальная стадия);
 - b. – болезнь Рандю–Ослера;
 - c. – идиопатическая ПГ;
 - d. - гранулематозные заболевания печени (туберкулез, саркоидоз, шистосоматоз);
 - e. – миелопролиферативные заболевания;
 - f. – поликистоз;
 - g. – амилоидоз;
 - h. – болезнь Вильсона, гемохроматоз.
 - Б) синусоидальная:
 - a. – ЦП;
 - b. – острый алкогольный гепатит;
 - c. – острые и фульминантные гепатиты;
 - d. – интоксикация витамином А;
 - e. – острая жировая печень беременных;
 - f. – выраженный первичный билиарный цирроз.
 - В) постсинусоидальная:
 - a. – веноокклюзионная болезнь.
3. Подпеченочная:
 - a. – тромбоз воротной вены;
 - b. – тромбоз селезеночной вены;
 - c. – врожденная атрезия или стеноз воротной вены;
 - d. – висцеральная артериовенозная фистула.

В основе развития ПГ при ЦП лежит повышение сопротивления портальному кровотоку и увеличение объема портальной крови. Резистентность портальному кровотоку возникает в синусоидах, но это не только механическое сопротивление как следствие перестройки архитектоники печени, а еще и влияние динамического компонента в результа-

те сокращения миофибробластов, активированных звездчатых клеток и гладкомышечных клеток внутривенных вен. Увеличение объема портальной крови при ЦП происходит за счет расширения сосудов внутренних органов, приводящего к системной вазодилатации с развитием гиперкинетического типа кровообращения. Декомпенсация ПГ наступает при сбросе 90% портальной крови через портосистемные коллатерали к сердцу, минуя печень, приводя к расширению этих коллатералей.

ВРВ пищевода и желудка появляется обычно при повышении градиента давления выше 10 мм рт.ст., а кровотечение из ВРВ возникает при повышении градиента выше 12 мм рт. ст. К факторам риска развития ВРВ, по данным Всемирной гастроэнтерологической ассоциации (ВГА), относят:

- МНО > 1,5;
- диаметр воротной вены > 13 мм;
- тромбоцитопению.

При наличии хотя бы одного фактора рекомендовано проводить ЭГДС для уточнения наличия ВРВ и проводить первичную профилактику кровотечения.

К факторам риска развития кровотечения относятся: класс С по Чайлду – Пью, «красные маркеры», по данным гастроскопии (гематоциты, телеангиоэктазии), злоупотребление алкоголем, большие узлы, по данным ЭГДС.

Риск повторного раннего (до 6 недель) кровотечения зависит от: степени тяжести ЦП, размера ВРВ, тяжести эпизода кровотечения (анемия, гипотензия), возраст старше 60 лет, признаки почечной недостаточности.

Риск повторного позднего (после 6 недель) кровотечения повышается при наличии выраженной степени ЦП, формирования гепатоцеллюлярной карциномы и продолжения злоупотребления алкоголем.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВРВ

При установлении диагноза цирроза печени обязательным является выполнение эзофагогастродуоденоскопии с целью выявления ВРВ пищевода, желудка, их размеров и маркеров кровотечения. Исходя из данных ЭГДС, пациенты разделяются на категории по необходимости проведения первичной профилактики кровотечения. К факторам риска кровотечения относят: большие размеры узлов (> 5 мм), наличие «красных маркеров» и продвинутые стадии ЦП (В или С по Чайлду–Пью). Кандидатами на проведение первичной профилактики кровотечения из ВРВ являются:

- пациенты с большим размером узлов;
- пациенты с маленькими узлами (менее 5 мм), но с высоким риском кровотечения (класс С по Чайлду – Пью, наличие «красных маркеров» по ЭГДС).

Пациенты с маленькими узлами и низким риском кровотечения могут также подвергаться первичной профилактике кровотечений, однако, улучшения долгосрочного прогноза, по данным исследований, в этой группе не получено.

К мерам первичной профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка относят:

- назначение неселективных β -адреноблокаторов (пропранолол, надолол),
- эндоскопическое лигирование ВРВ.

Неселективные бета-адреноблокаторы (БАБ) уменьшают вероятность развития кровотечения благодаря снижению давления в воротной вене и ее коллатералях. Это достигается путем уменьшения сердечного выброса (блокада β_1 -рецепторов), и что более важно, сокращением сосудов внутренних органов (блокада β_2 -рецепторов). Именно поэтому селективные β -адреноблокаторы (метопролол, атенолол) менее эффективны и не используются в качестве средств первичной профилактики. По данным рандомизированных контролируемых исследований, вероятность первичного кровотечения при назначении БАБ на 2 года снижается с 25% до 15%. Еще более снижается риск кровотечений у пациентов с большим размером ВРВ (с 30% до 14%). Кроме этого, БАБ увеличивают продолжительность жизни пациентов с ЦП и ВРВ пищевода. Однако следует понимать, что первичная профилактика назначается на длительный срок (пожизненно), т.к. отмена препаратов ведет к повышению риска кровотечения. БАБ назначаются в дозе, снижающей частоту сердечных сокращений на 25% либо до 55 ударов в минуту. Назначают пропранолол по 20 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы, при неэффективности – каждые 3–4 дня. Надолол применяют в дозе 40–80 мг 1 раз в сутки.

Ранее при наличии противопоказаний к БАБ (бронхиальная астма, ХОБЛ, сахарный диабет 1-го типа, атрио-вентрикулярная блокада II–III степени и др.) предлагалось в качестве альтернативы использовать изосорбида-мононитрат. Однако накопленные в последнее время данные говорят о том, что, несмотря на снижение портального давления, нитраты ведут к более выраженному снижению артериального давления, что является крайне нежелательным у пациентов с ЦП, также они стимулируют выработку эндогенных вазоактивных веществ, приводя к задержке натрия и воды. Кроме этого, получены данные о повышении смертности в группе пациентов старше 50 лет, употреблявших нитраты для первичной профилактики ВРВ. Исходя из этого, в настоящее время не рекомендуется использование нитратов для профилактики кровотечения из ВРВ даже при наличии противопоказаний к БАБ.

Эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода показано с целью профилактики кровотечения у пациентов с ВРВ пищевода средней и большой степени. При сравнении эффективности применения БАБ и эндоскопического лигирования не выявлено достоверного преимущества одного из методов. При наличии ВРВ пищевода и низкого риска кровотечения предпочтение следует отдавать БАБ, а лигирование использовать только в случае непереносимости или противопоказаний к назначению БАБ. При высоком риске кровотечения и узлов большого размера можно использовать как БАБ, так и эндоскопическое лигирование. Пациентам с ВРВ низкой степени назначают БАБ, т.к. осуществление лигирования технически сложно. Важным дополнением является тот факт, что БАБ также способны снижать риск кровотечения из ВРВ желудка, где эндоскопическое лигирование не применяется.

ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВРВ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

При возникновении кровотечения пациентам показана экстренная госпитализация в хирургическое отделение, максимально быстрое восполнение объема циркулирующей крови с помощью установки внутривенного катетера и последующей массивной инфузионной терапии, проведение гемостатической терапии, применение свежезамороженной плазмы и тромбocитарной массы при наличии нарушения свертываемости крови.

К мерам специфической терапии, направленной на снижение давления в портальной вене, относят назначение следующих групп лекарственных препаратов:

– вазодилататоров, влияющих на динамический компонент портальной резистентности (нитраты – изосорбид 5-мононитрат). В качестве монотерапии используются редко и обычно применяются в комбинации с вазопрессином.

– прямых вазоконстрикторов. Механизм их действия заключается в спланхической вазоконстрикции, что значительно уменьшает объем крови в воротной вене. К прямым вазоконстрикторам относят вазопрессин и его синтетический аналог терлипессин, а также соматостатин и его синтетический аналог октреотид.

В сравнительных исследованиях вазоконстрикторных препаратов не удалось выявить преимуществ по эффективности какого-либо средства. Однако при использовании вазопрессина наиболее часто возникают побочные эффекты (ишемия кишечника, артериальная гипертензия, ишемия миокарда и др.).

Октреотид назначается в дозе 50 мкг в/в болюсно с последующей длительной инфузией 50 мкг/ч. Несмотря на то, что длительность

терапии октреотидом точно не определена, известно, что ранний рецидив кровотечения в 50% случаев приходится на первые 5 дней. Исходя из этого, рекомендовано проводить инфузию октреотида в течение первых 5 дней от начала кровотечения. С осторожностью следует использовать октреотид при гипергликемии.

Вазопрессин назначается в/в в дозе 20 ЕД на 100 мл 5% раствора глюкозы в течение 20 минут, затем 4–24 часа со скоростью 20 ЕД/час до полной остановки кровотечения. Учитывая выраженные побочные эффекты вазопрессина, его необходимо комбинировать с нитратами – в/в нитроглицерин в дозе 40 мкг/мин. Добавление нитратов к терапии вазопрессином значительно улучшает эффективность терапии, однако побочные эффекты данной комбинации выше, чем при назначении октреотида и терлипрессина. Относительными противопоказаниями к назначению вазопрессина являются эпилепсия, ИБС, артериальная гипертензия, аритмии, бронхиальная астма.

Терлипрессин обладает большей стабильностью, чем вазопрессин и значительно меньшим числом побочных эффектов. Применяется в/в в дозе 1–2 мг с интервалом 4–6 часов в течение 3–5 дней.

При небольшом по объему кровотечении из ВРВ и стабильных показателях гемодинамики целесообразно проведение эндоскопической склерозирующей терапии. При массивном кровотечении прибегают к баллонной тампонаде варикозных узлов пищевода с помощью зонда Сенгстейкена – Блейкмора. Зонд устанавливается на срок не более 24 часов как временная мера. Невозможность остановки кровотечения, его быстрые рецидивы после первоначального гемостаза, а также необходимость применений больших доз консервированной крови (свыше 6 доз в течение 24 часов) служат показаниями к хирургическому лечению. При циррозах класса А и В по Чайлду – Пью чаще применяют шунтирующие операции, при циррозе класса С – трансекцию пищевода.

Как известно, кровотечение из ВРВ значительно повышает риск развития СБП. Для профилактики данного осложнения необходимо назначение антибактериальных средств (уровень доказательности А1):

- норфлоксацин внутрь 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней,
- ципрофлоксацин в/в по 500 мг 2 раза в день,
- цефтриаксон в/в 1 г в сутки при наличии двух и более признаков (асцит, энцефалопатия, тропологическая недостаточность, уровень билирубина более 3 мг/дл (51,3 мкмоль/л). Подробнее см. раздел «Спонтанный бактериальный перитонит».

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Пациенты после остановки кровотечения нуждаются в незамедлительном проведении профилактики рецидива кровотечения, т.к. риск кровотечения в первые 1–2 года составляет 60%.

Пациентам, которым не проводилась первичная профилактика, назначают БАБ либо проводят эндоскопическое лигирование, либо рекомендуют и то, и другое. Пациенты, получавшие профилактически БАБ, подвергаются эндоскопическому лигированию с 6-х суток с момента кровотечения.

Трансюгулярное портосистемное шунтирование (TIPS) более эффективно, чем эндоскопические меры профилактики, однако, нет данных по увеличению продолжительности жизни при использовании этой методики для вторичной профилактики. Кроме этого, все шунтирующие операции ассоциированы с усилением выраженности печеночной энцефалопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение. Учебное пособие. – 2010.
2. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. – 2005.
3. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Рациональная терапия в гепатологии. Руководство для практикующих врачей. – 2009.
4. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* – 2010. – Sep. – 53(3). – P. 397–417.
5. Andres T., Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Amer. J. Gastroenterology.* – 2001. – V. 96. – №7. – P. 1968–1975.
6. Bajaj J.S., Cordoba J, Mullen K.D., Amodio P. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy – an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – Apr. 33(7). – P. 739–747.
7. Baik S.K., Jeong P.H., Ji S.W. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am J Gastroenterol.* Mar. – 2005. – 100(3). – P. 631–635.
8. Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut.* – 2010. – 59. – P. 10–11.
9. Caruana P., Shah N. Hepatic Encephalopathy: Are NH₄ levels and Protein Restriction Obsolete? *Practical Gastroenterology* 2011. XXXV (5):6.
10. Fabrizi F., Dixit V., Martin P. Metaanalysis: terlipressin therapy for hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2006. – 24. – P. 935–944.
11. Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L. et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology.* – 2007. – 45. – P. 223–229.
12. Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* – Sep. 2007. – 46(3). – P. 922–938.
13. Garcia-Tsao G., Lim J.K. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol.* – 2009. – Jul. 104 (7). – P. 1802–1829.

14. Ginès P., Wong F., Watson M., Ruiz-Del-Arbol L., Bilic A., Dobru D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V2-receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia. *Hepatology*. – 2008. – 48. – P. 204–213.
15. Hou W., Sanyal A.J. Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am*. Jul. – 2009. – 93(4). – P.801–817.
16. Iduru S, Hisamuddin K, Mullen KD. Minimal hepatic encephalopathy: simplifying its diagnosis. *Am J Gastroenterol*. – 2007. – Jul. 102(7). – P. 1537–1538.
17. Marco Senzolo; Evangelos Cholongitas; Patrizia Burra. β -blockers Protect Against Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients: A Meta-analysis. *Liver International*. – 2009. – 29(8). – P. 1189–1193.
18. Nathan Bass, MD, PhD. Treatment of Patients with Hepatic Encephalopathy: Review of the Latest Data from EASL. – 2011. *Gastroenterology & Hepatology*. V. 7, Issue 6, Supplement 9.
19. Sanyal A.J., Bosch J., Blei A., Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology*. – May 2008. – 134(6). – P. 1715–1728.
20. Segarra-Newnham M., Henneman A. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in patients without gastrointestinal bleeding. *Ann Pharmacother*. – 2010 Dec. – 44(12). – P. 1946–1954.

**Г.Потешкина
С.К.Аджигайтканова**

**Современные принципы диагностики и лечения
осложнений цирроза печени**

Учебно-методическое пособие

Редакторы Е.В.Афони́на, З.Г.Савенкова
Макет Н.Г.Федотовой

Подписано в печать 19.06.2013
Объем 2,75 п.л.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России
117997, Москва, ул. Островитянова, 1