

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра внутренних болезней № 1

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Учебно-методическое пособие
для студентов 5, 6 курсов всех факультетов медицинских вузов,
врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов

Гомель
ГомГМУ
2014

УДК 616.36-004(072)

ББК 54.135.1,40я73

Ц 71

Авторы:

Е. Г. Малаева, И. И. Мистюкевич, А. Н. Цырульникова,
Т. В. Алейникова, О. Б. Ходунов, О. А. Ярмоленко

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой общей врачебной практики
Белорусской медицинской академии последипломного образования

Н. Н. Силивончик;

кандидат медицинских наук,
врач Республиканского научно-практического центра
радиационной медицины и экологии человека

Н. Г. Кадочкина

Ц 71 Цирроз печени: учеб.-метод. пособие для студентов 5, 6 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов / Е. Г. Малаева [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — 44 с.
ISBN 978-985-506-608-9

В учебно-методическом пособии представлены определение, классификация, патогенетические механизмы развития, клинические симптомы, синдромы, критерии диагностики, методы лечения цирроза печени и его осложнений — кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка, асцита, спонтанного бактериального перитонита, гепаторенального синдрома, печеночной энцефалопатии. Изложенный материал основан преимущественно на международных стандартизированных подходах и согласительных документах международных организаций.

Предназначено для студентов 5, 6 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 30 декабря 2013 г., протокол № 10.

УДК 616.36-004(072)

ББК 54.135.1,40я73

ISBN 978-985-506-608-9

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2014

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	— артериальное давление
АЛТ	— аланиновая аминотрансфераза
АСТ	— аспарагиновая аминотрансфераза
АЧЛ	— абсолютное число лимфоцитов
ВРВП	— варикозно-расширенные вены пищевода
ГАМК	— γ -аминомасляная кислота
ГГТП	— гамма-глутамилтранспептидаза
ГРС	— гепаторенальный синдром
ГЦР	— гепатоцеллюлярный рак
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИМТ	— индекс массы тела
КТ	— компьютерная томография
МРТ	— магниторезонансная томография
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ОИТР	— отделение интенсивной терапии и реанимации
ОМП	— окружность мышц плеча
ОП	— окружность плеча
ПБЦ	— первичный билиарный цирроз печени
ПТИ	— протромбиновый индекс
СБП	— спонтанный бактериальный перитонит
ТКЖС	— толщина жировой складки над трицепсом
ТСЧ	— тест связывания чисел
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФГДС	— фиброгастродуоденоскопия
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЩФ	— щелочная фосфатаза
HBsAg	— антиген вирусного гепатита В
antiHCV	— антитела к вирусу гепатита С
HBV-DNA	— ДНК вируса гепатита В
HCV-RNA	— РНК вируса гепатита С
HCV	— среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCV	— средний объем эритроцита
TIPS	— трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный стент-шунт

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Цирроз печени — хроническое прогрессирующее диффузное полиэтиологическое заболевание с поражением гепатоцитов, фиброзом и перестройкой архитектоники печени, приводящее к образованию структурно-аномальных регенераторных узлов, портальной гипертензии и развитию печеночной недостаточности.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Цирроз печени занимает первое место среди причин смертности от болезней органов пищеварения (исключая опухоли). Распространенность составляет 2–3 % (на основании данных аутопсий), встречается в 2 раза чаще у мужчин старше 40 лет по сравнению с общей популяцией.

3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Наиболее частыми причинами развития цирроза печени выступают следующие заболевания и состояния:

1. Вирусные гепатиты (В, С, D).
2. Алкоголь. Почти всегда развитию алкогольного цирроза предшествует постоянное употребление алкоголя в течение более 10 лет. Риск поражения печени достоверно увеличивается при употреблении 40–80 г чистого этанола в день в течение не менее 5 лет. Женщины более склонны к развитию цирроза печени, чем мужчины.
3. Иммунные нарушения: аутоиммунный гепатит, ПБЦ.
4. Заболевания желчных путей: внепеченочная обструкция желчных путей, первичный склерозирующий холангит, холангиопатии у детей.
5. болезни обмена веществ: гемохроматоз, недостаточность α 1-антитрипсина, болезнь Вильсона-Коновалова, муковисцидоз (кистозный фиброз), галактоземия, гликогенозы, наследственная тирозинемия, наследственная непереносимость фруктозы, абеталипопротеинемия, порфирии.
6. Нарушение венозного оттока из печени: синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь, тяжелая правожелудочковая сердечная недостаточность.
7. Токсины, химические соединения.
8. Другие причины: саркоидоз, неалкогольный стеатогепатит, гипервитаминоз А.

Время, необходимое для развития фиброза печени, в значительной степени зависит от этиологического фактора. Часто цирроз развивается медленно: алкогольный цирроз печени формируется за 10–12 лет злоупотребления алкоголем, вирусные циррозы печени формируются через 20–25 лет после

инфицирования. Наиболее быстрые темпы развития цирроза печени (несколько месяцев) отмечены у пациентов с билиарной обструкцией опухолевой этиологии и у новорожденных с атрезией желчевыводящих протоков.

Патогенез цирроза печени и его осложнений

При всех видах цирроза печени развивается дистрофия и некробиоз гепатоцитов, наблюдается выраженная мезенхимальная реакция, разрастание соединительной ткани, узловая регенерация гепатоцитов, вследствие чего нарушается дольчатая структура печени, внутripеченочный кровоток, лимфоток, отток желчи. Нарушение внутripеченочного кровотока вызывает гипоксию и усиливает дистрофические изменения в паренхиме печени.

Патогенез цирроза печени определяется этиологическими особенностями.

В патогенезе *вирусного цирроза печени* имеют значение персистенция вирусной инфекции и обусловленного ею иммуновоспалительного процесса, цитопатическое (гепатотоксическое) действие вирусов D и C, развитие аутоиммунных реакций.

В развитии *аутоиммунного цирроза печени* основную роль играют аутоиммунные реакции, вызывающие резко выраженный иммуновоспалительный процесс с некрозами печеночной ткани.

В патогенезе *алкогольного цирроза печени* ведущее значение приобретают повреждение гепатоцитов алкоголем и продуктом его метаболизма ацетальдегидом, развитие аутоиммунного воспалительного процесса (в ответ на отложение в печени алкогольного гиалина), стимуляция фиброзирования в печени под влиянием алкоголя.

В происхождении *кардиального (застойного) цирроза печени* имеют значение уменьшение сердечного выброса, венозный ретроградный застой, уменьшение перфузионного давления крови, поступающей в печень, развитие гипоксии гепатоцитов, что приводит к атрофии и некрозу гепатоцитов, прежде всего в центральной части печеночных долек.

В основе *ПБЦ* лежит длительный внутripеченочный холестаза. При вторичном билиарном циррозе печени имеет значение нарушение оттока желчи по внепеченочным желчным протокам, холангит, выработки антител к белкам эпителиальных клеток желчных канальцев.

Патогенез портальной гипертензии

В развитии портальной гипертензии имеют значение следующие основные механизмы:

- постсинусоидальный блок кровотока в печени (сдавление разветвлений воротной вены узлами регенерирующих гепатоцитов или разрастаниями фиброзной ткани);
- перисинусоидальный фиброз;
- наличие артериовенозных анастомозов во внутripеченочных соединительнотканых септах (передача печеночного АД на воротную вену);

- портальная инфильтрация и фиброз;
- повышение притока крови к печени.

Первые три из названных факторов ведут к повышению внутрисинусоидального давления, способствуют развитию асцита и печеночной недостаточности. Последние два механизма портальной гипертензии ответственны за повышение пресинусоидального давления и развитие внепеченочных проявлений портальной гипертензии.

Вследствие портальной гипертензии развиваются важнейшие клинические проявления цирроза печени — портокавальные анастомозы, асцит, спленомегалия. Следствием развития портокавальных анастомозов и шунтирования в обход паренхимы печени является частичное функциональное ее отключение, что способствует развитию бактериемии (результат выключения ретикулогистиоцитарной системы печени, дисбактериоза кишечника и нарушения его функции), эндотоксинемии; недостаточной инактивации альдостерона, эстрогенов, гистамина; снижению поступления в печень гепатотропных веществ (инсулина, глюкагона) и нарушению функции гепатоцитов. Самым серьезным и прогностически неблагоприятным следствием портокавального шунтирования является экзогенная (портокавальная) кома.

Патогенез печеночно-клеточной недостаточности

Наряду с портальной гипертензией синдром печеночно-клеточной недостаточности является важнейшим проявлением цирроза печени и обусловлен следующими причинами:

- продолжающееся действие первичного патогенного (этиологического) фактора и аутоиммунных процессов;
- гемодинамические расстройства в печени (отвод крови от печени по порто-кавальным анастомозам, внутripеченочное шунтирование крови и уменьшение кровоснабжения паренхимы печени, нарушение внутридольковой микроциркуляции).

Вследствие действия вышеуказанных факторов уменьшается масса функционирующих гепатоцитов и их функциональная активность, что приводит к развитию печеночно-клеточной недостаточности, тяжелейшим проявлением которой является печеночная кома.

4. КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Морфологические варианты цирроза печени:

- а) микронодулярный,
- б) макронодулярный,
- в) микро-макронодулярный (смешанный),
- г) септальный (при поражении междольковых перегородок).

Степень тяжести печеночной недостаточности оценивается по шкале Child-Pugh (таблица 1).

Таблица 1 — Шкала тяжести цирроза по Child-Pugh

Параметры	Оценка		
	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	нет	умеренный	выраженный
Энцефалопатия	нет	I–II ст.	III–IV ст.
Сывороточный альбумин (г/л)	> 35	28–35	< 28
Сывороточный билирубин (мкмоль/л)	< 34	34–51	> 51
При первичном билиарном циррозе	< 68	68–169	> 169
Протромбиновый индекс	70	70–40	< 40
Класс А	5–6 баллов		
Класс В	7–9 баллов		
Класс С	10–15 баллов		

5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Общая симптоматика: астенический синдром (сонливость, слабость, повышенная утомляемость).

Синдром портальной гипертензии: асцит, расширение вен передней брюшной стенки, изменения печени и селезенки (печень уплотнена и увеличена, однако иногда может быть небольших размеров). У большинства пациентов пальпируется умеренно увеличенная селезенка: край выступает из-под реберной дуги на 2–3 см.

Желтуха: начальные признаки желтухи незаметны для больного и характеризуются иктеричностью склер и слизистых оболочек, уздечки языка, легким потемнением мочи, которому больные обычно не придают должного значения.

Холестатический синдром: кожный зуд.

Болевой и диспептический синдром: боли в правом подреберьи, эпигастрии, тошнота, чувство раннего насыщения.

Затруднения дыхания (дыхание поверхностное, учащенное) могут быть обусловлены асцитом с повышением внутрибрюшного давления и ограничениями подвижности диафрагмы; ХСН; гидротораксом на фоне отечно-асцитического синдрома.

Геморрагический синдром (вследствие нарушения синтеза факторов свертывания крови в печени и тромбоцитопении при гиперспленизме): характерны кровоточивость десен, носовые кровотечения. Больные замечают, что синяки и кровоподтеки образуются даже при незначительных механических воздействиях.

Другие признаки, характерные для цирроза печени:

- телеангиоэктазии на верхней половине туловища и лице;
- ладонная эритема;
- гинекомастия;

- атрофия яичек/аменорея;
- отеки ног (при асците);
- шум Крювелье-Баумгартена — венозный шум над животом, связанный с функционированием венозных коллатералей;
- контрактура Дюпюитрена, более типичная для алкогольного генеза цирроза печени;
- изменения концевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек;
- атрофия скелетной мускулатуры, отсутствие оволосения в подмышечных впадинах;
- увеличение околоушных слюнных желез (типично для пациентов, страдающих алкоголизмом);
- печеночный запах и хлопающий тремор (астериксис) возникают при декомпенсации функции печени, предшествует развитию печеночной комы и сопровождают ее.

5.1. Особенности клинического течения некоторых форм цирроза печени

Вирусный цирроз печени — крупноузловая форма цирроза, по клинике напоминает активный гепатит. На первый план выступают признаки гепатоцеллюлярной недостаточности, портальной гипертензии.

Алкогольный цирроз печени. Течет сравнительно доброкачественно, характерна ранняя портальная гипертензия, характерна системность поражения: страдает не только печень, но и ЦНС, периферическая нервная система (периферические невриты), сердечно-сосудистая система (кардиомиопатия), ЖКТ (язва желудка, панкреатит), мышечная система (атрофия плечевых мышц), снижается интеллект, возникает резкое похудание, тяжелый гиповитаминоз, анемия (чаще — гиперхромная макроцитарная, вследствие дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты).

Первичный билиарный цирроз. Наиболее типичен для женщин в возрасте 40–60 лет. Для ранней стадии характерно бессимптомное течение со случайным выявлением повышенной активности ЩФ. Отмечают слабость, кожный зуд и позднее желтуху. Активность трансаминаз обычно увеличена незначительно. В 90 % случаев можно обнаружить антимитохондриальные антитела.

Наследственный гемохроматоз. Клинический дебют характерен для мужчин 35–40 лет. Наблюдают повышенную утомляемость, боли в животе, артралгии, нарушения половой сферы (импотенцию/аменорею), гепатомегалию, гиперпигментацию (типичен «бронзовый» цвет кожных покровов), похудание, спленомегалию. В поздних стадиях заболевания возникают желтуха и асцит. Для установления диагноза необходимо определение мутаций гена *HFE* (С282Y, Н63D), насыщения трансферрина и концентра-

ции в крови ферритина. Биопсия печени полезна для окраски на железо при подозрении на гепатоцеллюлярную карциному на фоне гемохроматоза.

Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). Начинается, как правило, в молодом возрасте, симптоматика переменчива: слабость, потеря аппетита, боли в животе, тремор, нарушение координации, мышечная дистония, психические нарушения. Поражение печени также варьирует от невыраженных изменений до фульминантной печеночной недостаточности. Типично повышение активности трансаминаз, концентрации билирубина, однако активность ЩФ находится в пределах нормы. Диагноз предполагают при снижении сывороточной концентрации церулоплазмينا и выявлении кольца Кайзера-Флейшера при исследовании роговицы щелевой лампой. Для подтверждения диагноза проводят исследование экскреции меди с суточной мочой и биоптатов печени с определением содержания в них меди.

Лекарственный цирроз печени. Зависит от длительности применения лекарств (противотуберкулезные препараты и др.). Протекает чаще всего как холестатический.

Хроническое венозное полнокровие печени (кардиальный цирроз печени). Характерны симптомы ХСН, гепатомегалия, спленомегалия, тяжесть в правом подреберье, повышение активности трансаминаз (незначительное), увеличение концентрации билирубина, иногда повышение МНО и снижение концентрации альбумина. Для подтверждения диагноза проводят ЭхоКГ, доплерографию печени и ее сосудов. Длительная ХСН может привести к развитию кардиального фиброза печени.

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

6. ДИАГНОСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Анамнез

Следует тщательно изучить семейный анамнез, расспросить пациента о применяемых лекарственных средствах. Необходимо выявление сопутствующих заболеваний: вирусного гепатита, аутоиммунной патологии, злоупотребления алкоголем, ХСН (может быть обусловлена не только кардиальной патологией, но и гемохроматозом), сахарного диабета (ассоциированного с неалкогольной жировой болезнью печени и гемохроматозом).

Жалобы:

- желтуха;
- увеличение живота, отеки;
- боли и дискомфорт в правом подреберье;
- затруднение дыхания;
- слабость;
- повышение температуры ;

- снижение массы тела;
- кожный зуд;
- носовые кровотечения.

Объективный осмотр:

- желтуха;
- увеличение печени и селезенки;
- асцит, гидроторакс, отеки;
- сосудистые звездочки;
- венозные коллатерали на передней брюшной стенке;
- признаки нарушения статуса питания;
- геморрагические проявления;
- гинекомастия.

Данные лабораторных исследований:

- повышение билирубина, активности АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП;
- серологические маркеры вирусов гепатитов;
- анемия, возможно лейкопения, тромбоцитопения, ускорение СОЭ;
- снижение ПТИ, альбумина;
- повышение уровня мочевины, креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации (при ГРС);
- изменение показателей обмена железа (уровня сывороточного ферритина, процента насыщения трансферрина, железа, общей железосвязывающей способности сыворотки), меди (содержание свободной меди в крови и моче, уровень церулоплазмина);
- повышение α -фетопротеина более 500 нг/мл с высокой степенью достоверности свидетельствует о развитии гепатоцеллюлярной карциномы.

Данные инструментальных исследований (УЗИ, ФГДС):

- увеличение и изменение ткани печени и сосудистого рисунка ;
- расширение сосудов портальной системы (vv. portae, lienalis);
- увеличение селезенки;
- асцит;
- венозные коллатерали (пищевод, желудок);
- гистологические признаки цирроза печени при проведении биопсии печени.

Особенности других систем у пациента с циррозом печени

Сердечно-сосудистая система:

- увеличение сердечного выброса;
- снижение АД;
- увеличение ЧСС;
- снижение системного сосудистого сопротивления;
- «цирротическая» кардиомиопатия.

Респираторная система:

- печеночный гидроторакс;
- ателектазы;

- легочная гипертензия;
- гепато-пульмонарный синдром.

Почки:

- снижение почечного кровотока (почечная вазоконстрикция);
- возможность развития ГРС.

Для комплексной оценки состояния пациента с циррозом печени необходимо учитывать клинические ситуации (таблица 2).

Таблица 2 — Оценка клинической ситуации у пациента циррозом печени

Клиническая ситуация	Тесты	Признаки
Портальная гипертензия	ФГДС УЗИ	Вены на передней брюшной стенке Варикозные вены пищевода и желудка Расширенные вены портальной системы Венозные коллатерали в области ворот печени, селезенки и др.
Размер варикозных вен пищевода	ФГДС	Варикозные вены в пищеводе и желудке
Воспалительно-некротическая активность печени	АЛТ, АСТ γ-глобулины, тимоловая проба	
Функциональная способность печени	ПТИ, альбумин, неконъюгированный билирубин	Геморрагический синдром
Холестаз	ЩФ, ГГТП	Генерализованный кожный зуд Ксантомы, ксантелазмы
Синдром гиперспленизма	Эритроциты, лейкоциты, тромбоциты	Цитопения
Анемия	Гемоглобин, эритроциты	Анемия
Асцит	Физикальные данные УЗИ	
Спонтанный бактериальный перитонит	Количество нейтрофилов в асцитической жидкости ≥ 250 в 1 мм^3	Признаки, позволяющие заподозрить СБП Уменьшение эффекта диуретиков Усугубление печеночной энцефалопатией Напряжение передней брюшной стенки Повышение t° тела
Отеки	Физикальное исследование	
Гидроторакс	Физикальное исследование Рентгенография	
ГРС	Диурез Мочевина Креатинин	Снижение диуреза Повышение мочевины и креатинина
Печеночная энцефалопатия	Клинические данные Психометрические тесты	Нарушения сознания, поведения и интеллекта Неврологические признаки (астериксис) Отклонения психометрических тестов

Окончание таблицы 2

Клиническая ситуация	Тесты	Признаки
Кровотечение из ЖКТ	Лабораторные данные ФГДС	Клинические признаки Анемия
Портальная гипертензионная гастропатия	ФГДС	Эндоскопические признаки
Геморрагический синдром	Физикальные данные ПТИ Тромбоциты	Физикальные данные
Наличие инфекционных осложнений	Физикальные Лабораторные данные Рентгенография легких	Клинические симптомы Лейкоцитоз
Нарушения питания	Антропометрические (ИМТ, ОМП, ОП, ТКЖС) Лабораторные (альбумин, АЧЛ)	Отклонения антропометрических и/или лабораторных показателей
Класс тяжести по Child-Pugh		

Показания к консультации специалистов

Офтальмолога: обязательно исследование с применением щелевой лампы для обнаружения кольца Кайзера-Флейшера.

Кардиолога: при выраженных явлениях застойной ХСН для лечения основного заболевания, приведшего к кардиальному циррозу печени.

Психиатра: при алкогольной зависимости, а также печеночной энцефалопатии для дифференциального диагноза с психиатрической патологией.

Медицинского генетика: при предполагаемом наследственном характере заболевания и необходимости генетического консультирования родственников больного первой степени родства.

Хирурга-трансплантолога: для определения возможности и целесообразности трансплантации печени.

7. ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Прогноз жизни пациентов с циррозом печени во многом зависит от развития его осложнений, к наиболее важным из которых относят:

- кровотечения из варикознорасширенных вен пищевода и желудка;
- асцит;
- ГРС;
- гипонатриемия разведения;
- печеночная энцефалопатия.

Другие осложнения цирроза печени:

- развитие вторичных инфекционных заболеваний;
- развитие гепатоцеллюлярной карциномы.

7.1. Варикозные вены пищевода и желудка

После установления диагноза цирроза печени обязательно выполнение ФЭГДС для оценки выраженности варикозного расширения вен.

Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка сопровождаются высокой летальностью, что требует проведения профилактических мероприятий.

Для снижения давления в воротной вене и уменьшения частоты кровотечений назначают неселективные β -адреноблокаторы — пропранолол или надолол. Препараты назначают в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25 %, либо, при исходно низком пульсе, до 55 ударов в минуту. Дозы пропранолола варьируют от 80 мг в сутки внутрь (начальная доза) до 320 мг в сутки (максимальная доза).

При невозможности применять β -адреноблокаторы показано эндоскопическое лигирование варикозных вен пищевода, и только при невозможности проведения такового рассматривают возможность назначения изосорбида мононитрата (20 мг 2 раза в день). Возможна комбинация неселективных β -адреноблокаторов и изосорбида мононитрата.

В случае если вышеперечисленные методы неэффективны, в качестве альтернативных методов профилактики кровотечения возможно проведение шунтирующих операций или трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного стентирования.

Лечение кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка проводят в условиях отделения реанимации.

- Устанавливают зонд Сэнгстакена-Блэкмара (баллонная тампонада пищевода).

- Катетеризируют центральную вену для введения препаратов крови и растворов. По показаниям проводят переливание свежезамороженной плазмы или устранения дефицита факторов свертывания, переливание эритроцитарной массы для стабилизации гемодинамики: показатель гематокрита необходимо поддерживать на уровне не менее 30 % или не менее исходного.

- Обеспечивают защиту дыхательных путей у больных с массивным кровотечением или при признаках печеночной энцефалопатии.

- Начинают антибиотикотерапию.

Дополнительно проводят фармакотерапию, направленную на снижение давления в системе воротной вены (вазопрессин, нитроглицерин, соматостатин и его аналоги). Источник кровотечения устанавливают по данным эндоскопии, которую выполняют сразу после завершения реанимационных мероприятий. Во время эндоскопии проводят лечебные мероприятия, направленные на остановку кровотечения. Выполняют эндоскопическое лигирование вен или склеротерапию (что менее предпочтительно).

При сохраняющемся кровотечении у больных с невысоким операционным риском (цирроз класса А по Чайлду-Пью) альтернативой служит

операция наложения портосистемного шунта или прошивания варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

7.2. Асцит и ассоциированные клинические состояния

Асцит — патологическое накопление жидкости в брюшной полости, которое у большинства (75 %) пациентов обусловлено циррозом печени, у остальных — злокачественным новообразованием (10 %), сердечной недостаточностью (3 %), туберкулезом (2 %), панкреатитом (1 %) и другими редкими причинами.

В патогенез формирования асцита вовлечены два ключевых фактора: задержка натрия, воды и портальная гипертензия.

Факторы, которые могут спровоцировать асцит у больного циррозом печени:

- соленая пища;
- минеральная вода с высоким содержанием натрия;
- внутривенное введение растворов, содержащих натрий;
- алкогольный эксцесс;
- кровотечение;
- инфекция.

Классификация асцита

Согласно классификации Международного клуба асцита (International Ascites Club) к *неосложненному асциту* относят асцит, который не инфицирован и не сопровождается развитием ГРС.

Выделяют следующие степени асцита:

- 1 степень (легкая) — жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом обследовании;
- 2 степень (средняя) — асцит вызывает умеренное симметричное растяжение живота;
- 3 степень (тяжелая) — асцит вызывает выраженное растяжение живота (напряженный асцит).

Рефрактерный асцит — асцит, который не может быть устранен, или ранний рецидив которого не может быть адекватно предотвращен лечением. Встречается у 10 % пациентов с циррозом печени.

Рефрактерный асцит включает два подтипа:

- асцит, резистентный к диуретикам: асцит, рефрактерный к диете с ограничением натрия и интенсивной терапии диуретиками;
- асцит, не контролируемый диуретиками: асцит, рефрактерный к терапии из-за развития вызванных диуретиками осложнений, которые препятствуют применению эффективных дозировок диуретиков.

Диагностические критерии рефрактерного асцита:

1. Длительность лечения: интенсивная терапия мочегонными препаратами (максимальные дозы — антагонисты альдостерона спиронолактон

400 мг/сут или амилорид 30 мг/сут плюс фуросемид 160 мг/сут) в течение 1 недели при соблюдении диеты с содержанием соли до 5,2 г/сут.

2. Отсутствие ответа на лечение: снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня или менее 1,5 кг в неделю.

3. Ранний рецидив асцита: возврат асцита 2–3-й степени в течение 4 недель от начала лечения.

4. Осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов:

- портосистемная энцефалопатия, развившаяся в отсутствие других провоцирующих факторов;

- почечная недостаточность — повышение концентрации сывороточного креатинина более чем на 100 % до уровня > 2 мг/дл у пациентов, отвечающих на лечение;

- гипонатриемия — понижение содержания сывороточного натрия более чем на 10 ммоль/л до уровня менее 125 ммоль/л;

- гипокалиемия — снижение уровня сывороточного калия менее 3,5 ммоль/л;

- гиперкалиемия — повышение уровня сывороточного калия более 5,5 ммоль/л.

Диагностика асцита

Клинические данные

- увеличение в размерах живота (часто является первым симптомом, который заставляет пациента обратиться к врачу);

- одышка (связана с подъемом диафрагмы при выраженном скоплении жидкости в брюшной полости);

- при объективном осмотре: симптомы, характерные для заболеваний печени — «печеночные знаки», желтуха, энцефалопатия, гинекомастия, венозные коллатерали на передней брюшной стенке;

- при перкуссии над местом скопления в брюшной полости свободной жидкости (более 1,5 л) вместо тимпанита определяется тупой звук.

Клиническая картина асцита может развиваться постепенно в течение нескольких месяцев или возникнуть внезапно (при наличии провоцирующих факторов).

Ультрасонография

При абдоминальной ультрасонографии при целенаправленном исследовании можно обнаружить до 100 мл жидкости. Кроме того, можно диагностировать ассоциированное с асцитом скопление жидкости в полости перикарда и плевральной полости.

Абдоминальный парацентез и анализ асцитической жидкости

Всем пациентам с впервые выявленным асцитом должен проводиться абдоминальный парацентез для исследования асцитической жидкости с целью уточнения этиологии асцита.

Показаниями к проведению диагностического парацентеза у пациентов с установленным диагнозом цирроз печени служат:

- факт госпитализации больного;

- признаки перитонита или инфекции (боли в животе, повышение температуры тела, лейкоцитоз);
- усугубление портосистемной энцефалопатии;
- ухудшение функции почек;
- желудочно-кишечное кровотечение (перед назначением антибиотиков).

Противопоказания для выполнения диагностического парацентеза — клинически выраженный фибринолиз или диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Парацентез — процедура достаточно безопасная, при правильном ее выполнении осложнения составляют менее 1 %. Перед проведением парацентеза необходимо получить информированное согласие пациента на проведение процедуры.

Перед проведением диагностического парацентеза нет необходимости проводить инфузии свежемороженой плазмы или тромбоцитов с профилактической целью. При наличии тяжелой тромбоцитопении ($< 40 \times 10^9/\text{л}$) рекомендуется введение тромбоцитарной массы для снижения риска кровотечения.

Подготовка к парацентезу: забор асцитической жидкости проводят в стерильных условиях, врач обязательно должен надеть перчатки и маску, кожу пациента обрабатывают антисептиком, затем место прокола обкладывают стерильной тканью.

Эвакуация асцитической жидкости осуществляется при помощи мягкого катетера, который входит в состав стерильного набора для выполнения парацентеза. Катетер вводят на 2 см ниже пупка по срединной линии тела либо на 2–4 см медиальнее и выше переднего верхнего отростка подвздошной кости. Для предотвращения последующего подтекания асцитической жидкости перед введением троакара кожа смещается вниз на 2 см.

Для диагностических целей эвакуируют 20–40 мл асцитической жидкости. Обычно асцитическая жидкость прозрачна и имеет соломенный цвет, примесь крови наблюдается при злокачественном процессе в брюшной полости либо малом тазу, недавно проведенном парацентезе или выполнении инвазивных процедур. Электролитный состав асцитической жидкости аналогичен другим внеклеточным жидкостям.

В случаях неосложненного асцита достаточно провести скрининговые исследования асцитической жидкости:

- Определение числа клеток, их вида, количества: имеет важное значение подсчет количества нейтрофилов в 1 мм^3 асцитической жидкости для диагностики спонтанного бактериального перитонита, при котором этот показатель составляет ≥ 250 в 1 мм^3 ($0,25 \times 10^9/\text{л}$). Подсчет количества лейкоцитов производится в камере Горяева при увеличении микроскопа $\times 40$ в одном из девяти больших квадратов, после чего производится расчет их количества на мм^3 (мкл) асцитической жидкости. Так как в одном

большом квадрате находится 16 маленьких, объем пространства над одним большим составит $1/4000 \times 16 = 16/4000 \text{ мм}^3$.

- Определение концентрации альбумина и СААГ (сыворотно-асцитического альбуминового градиента) = альбумин сыворотки – альбумин асцитической жидкости. При СААГ > 11 г/л (1,1 г/дл) причиной развития асцита является портальная гипертензия (более чем в 80 % случаев).

При подозрении на СБП (клинически и/или при повышении уровня нейтрофилов в асцитической жидкости) рекомендуется немедленный посев асцитической жидкости на гемокультуру (транспортировка асцитической жидкости в стерильном контейнере в лабораторию снижает этот показатель до 40 %).

Дополнительные методы исследования асцитической жидкости проводятся с целью дифференциальной диагностики и включают определение амилазы, лактата, глюкозы, эритроцитов, лактатдегидрогеназы, триглицеридов, карциноэмбрионального антигена.

Проведение цитологического исследования, мазка и посева для выявления микобактерий рекомендуется только в случае предположения туберкулеза в связи с высокой стоимостью исследования.

Лечение асцита, чувствительного к диуретикам

Пациентам с асцитом 1 степени рекомендуется только недииуретическая терапия.

Пациентам с асцитом 2 степени рекомендуется низкосолевая диета и назначение диуретиков.

Пациентам с асцитом 3 степени рекомендуется низкосолевая диета, назначение диуретиков, парацентез с удалением большого количества асцитической жидкости (не относят к терапии первого плана для всех пациентов с напряженным асцитом).

Показания к госпитализации:

- развитие асцита;
- прогрессирование асцита при неэффективности лечения;
- развитие рефрактерного асцита;
- наличие признаков, указывающих на спонтанный бактериальный перитонит.

Образ жизни

Алкоголь с/без гепатита С — частая причина цирроза с асцитом. Воздержание от алкоголя уменьшает повреждение гепатоцитов, позволяет улучшить течение обратимых процессов при алкогольной болезни печени.

У пациентов с циррозом и асцитом переход в вертикальное положение сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, снижением скорости клубочковой фильтрации и экскреции натрия, а также сниженным ответом на диуретики. Ука-

занные эффекты становятся еще более выраженными при умеренной физической нагрузке. Можно предположить, что лечение диуретиками должно проводиться при постельном режиме. Тем не менее, в клинических исследованиях не были доказаны повышение эффективности диуреза и сокращение сроков госпитализации при постельном режиме. Так как строгий постельный режим может приводить к мышечной атрофии и другим осложнениям, он обычно не рекомендован для ведения пациентов с неосложненным асцитом.

Недиуретическая терапия

Задержка натрия — процесс, исходно лежащий в основе задержки в организме жидкости и образования асцита. Эта ситуация возникает за несколько месяцев до нарушения выделения почками воды — стадия преасцита. Поэтому пациентам с циррозом печени необходимо проводить взвешивание для определения скрытой задержки жидкости в организме.

Главная цель лечения у пациента с асцитом — достижение отрицательного баланса натрия: количество потребляемого и вводимого парентерально натрия должно быть меньше выводимого почками и через потовые железы и кишечник (таблица 3).

Таблица 3 — Расчет баланса натрия у пациента с циррозом печени

Показатели	Сценарий 1	Сценарий 2
Потребление натрия, ммоль/сут	88	100
Экскреция натрия с мочой, ммоль/сут	90	50
Внепочечная экскреция натрия, ммоль/сут	10	10
Баланс натрия	$88-100 = -12$ ммоль/сут или -84 ммоль/нед	$100-60 = 40$ ммоль/сут или 280 ммоль/нед
Уровень натрия асцитической жидкости (соответствует сыворотке), ммоль/л	140	140
Баланс жидкости за неделю	-84 ммоль/ 140 ммоль/л $= -0,6$ л	280 ммоль/ 140 ммоль/л $= 2$ л
Изменение веса	$-0,6$ кг/нед	$+2$ кг/нед

По рекомендации экспертов суточное потребление натрия должно быть снижено до 88 ммоль (2000 мг). Ограничения приема натрия менее 88 ммоль/сут. приводят к снижению веса, но не рекомендуются в связи с усугублением нарушений статуса питания.

Суточная экскреция внепочечного натрия в среднем составляет 10 ммоль у пациентов без диареи, с нормальной температурой тела и в условиях умеренного климата. Суточная экскреция натрия с мочой должна составлять не менее 78 ммоль.

Пациенту с циррозом печени с асцитом рекомендуется не солить пищу при приготовлении и за столом, не потреблять консервированных продуктов,

готовых колбас, ограничить употребление хлебо-булочных изделий, сыра, минеральных вод. Содержание натрия в продуктах питания указано в таблице 4.

Таблица 4 — Содержание натрия в некоторых пищевых продуктах

Наименование продукта	Содержание натрия (мг/100 г)
Хлеб ржаной	392–610
Хлеб пшеничный	366–592
Булочные изделия	380–578
Сдобные изделия	255–437
Печенье	14–60
Молоко цельное	50
Сливки, сметана	31–50
Творог	41
Кефир	52–72
Масло сливочное несоленое	7–15
Масло сливочное соленое	600
Сыр голландский	1100
Сыр костромской, литовский	960
Сыр российский	820
Маргарин	138–176
Майонез	508–513
Говядина	65–73
Свинина	47–64
Телятина	108–112
Цыплята	70–88
Индейка	90–100
Яйца куриные	134
Сосиски	770–891
Колбасы вареные	722–1057
Колбасы варено-копченые	1544–1764
Колбасы полукопченые	1458–1636
Колбасы сырокопченые	1748–2429
Карп	50
Аргентина	100
Камбала	200
Хек	140
Щука	40
Скумбрия	100
Сельдь атлантическая соленая	4800
Шпроты	635
Овощи (свежие, замороженные)	Не более 30
Фрукты (свежие, консервированные, замороженные)	Не более 30

Окончание таблицы 4

Наименование продукта	Содержание натрия (мг/100 г)
Консервы овощные	540–700
Минеральная вода «Боржоми»	200
Минеральная вода «Славяновская»	80
Минеральная вода «Ессентуки № 4»	290
Минеральная вода «Арзни»	200
Минеральная вода «Нарзан»	20
Минеральная вода «Трускавецкая»	10–100
Минеральная вода «Березинская» ($K^+ + Na^+$)	350–580
Минеральная вода «Дарида» ($K^+ + Na^+$)	900–1400
Минеральная вода «Фрост» ($K^+ + Na^+$)	400–650
Минеральная вода «Минская-2» ($K^+ + Na^+$)	500–1100
Минеральная вода «Минская-4» ($K^+ + Na^+$)	1100–1700
Минеральная вода «Минская-5» ($K^+ + Na^+$)	300–1000

Следует отметить, что значимое количество натрия пациент может получить с некоторыми инфузионными растворами и лекарственными препаратами (таблицы 5, 6).

Таблица 5 — Содержание натрия в некоторых инфузионных растворах

Наименование растворов	Обычный объем, мл	Содержание натрия, мг
Гемодез	400	2162
Полиглюкин	400	1417
Реополиглюкин	400	1417
Реоглюман	400	1417
Дисоль	500	1265
Трисоль	400	1224
Вамин	1000	2300
Инфезол 40	1000	925

Таблица 6 — Содержание натрия в некоторых лекарственных препаратах

Препараты	Содержание натрия, мг
Амоксициллин, 1 г	78
Ампициллин, 1 г	67
Бензил-пенициллин натрия, 1 г	37
Метронидазол, 1 г	67
Оксациллин, 1 г	58
Цефазолин, 1 г	51
Цефтазидим, 1 г	53
Цефтриаксон, 1 г	83
Натрия гидрокарбонат, 1 г	276
Викалин, 1 табл.	55
Алка-Зельтцер, 1 шипучая табл.	444

Профилактическое ограничение потребления натрия у пациентов с циррозом без асцита не рекомендуется.

Ограничение жидкости у пациентов с асцитом не показано до тех пор, пока содержание натрия в сыворотке < 120 ммоль/л, так как величина потери жидкости и изменения веса напрямую связаны с балансом натрия.

Имеются публикации о назначении альбумина с лечебной целью пациентам с циррозом печени с неосложненным асцитом. Связано это с такими свойствами альбумина, как поддержание онкотического давления плазмы, восстановление эндотелиальной дисфункции, участие в антиоксидантной защите, что приводит к уменьшению внесосудистого объема циркулирующей жидкости, циркуляторной дисфункции, воспаления. Однако широкое назначение альбумина ограничено его высокой стоимостью.

В настоящее время у пациентов с асцитом и гипонатриемией изучается эффективность применения акваретиков, таких как антагонисты V_2 рецепторов антидиуретического гормона (ваптаны: сатаваптан, толваптан) и агонистов каппа-опиоидных рецепторов.

Диуретическая терапия

Диуретическую терапию начинают с антагонистов альдостерона (спиронолактон), которые блокируют реабсорбцию натрия в дистальных отделах нефрона.

Возможно сочетание антагонистов альдостерона и петлевых диуретиков. Ошибочным является назначение монотерапии петлевыми диуретиками (фуросемид), так как весь почечный натрий, который абсорбируется в петле Генле, будет реабсорбироваться под действием высокого уровня альдостерона.

При лечении асцита используют ступенчатый подход, начиная с умеренного ограничения соли в рационе одновременно с повышением дозы спиронолактона.

Монотерапия спиронолактоном (начальная суточная доза — 100 мг) применяется при минимальной задержке жидкости в организме. Следует помнить, что действие спиронолактона в полном объеме начинается через несколько дней, максимальный эффект наблюдается через 2 недели. Монотерапия спиронолактоном может осложниться гиперкалиемией и развитием гинекомастии. Вместо спиронолактона может быть назначен амилорид начиная с 5 мг/сут и постепенно увеличивая дозировку до 20 мг/сут. Он менее эффективен спиронолактона, хотя имеет более короткий период полураспада и, соответственно, быстрее наступает клинический эффект.

Если снижение веса тела и выделения натрия с мочой остаются неадекватными, то дневная доза спиронолактона при монотерапии должна быть увеличена до 200 мг, а если необходимо, то и до 400 мг.

При приеме двух препаратов — фуросемида и спиронолактона — их дозы увеличивают одновременно в пропорции 2:5 между двумя дозами для

сохранения нормокалиемии, т.е. 40 и 100 мг, 80 и 200 мг, 160 и 400 мг (максимальные дозы). В случае возникновения гипокалиемии фуросемид можно временно отменить.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации гастроэнтерологов, у пациентов с циррозом печени с асцитом при наличии отеков нет ограничений для ежедневного снижения веса. Когда отеки начинают рассасываться, для профилактики азотемии (вследствие уменьшения внутрисосудистого объема) ежедневное снижение веса тела необходимо поддерживать на уровне до 0,5 кг. Некоторые эксперты считают, что ежедневное снижение веса у пациентов с периферическими отеками и асцитом не должно превышать 1 кг, без отеков — 0,5 кг (таблица 7).

Таблица 7 — Мониторинг терапии диуретиками

Параметры	Критерии эффективности и безопасности	Частота контроля
Масса тела	Потеря массы тела должна составлять 1 кг/сут. у пациентов с асцитом и периферическими отеками и 500 г/сут. — с одним асцитом)	Ежедневное взвешивание
Сывороточные тесты: креатинин, натрий, калий	Нормальные показатели сывороточных тестов	1 раз/мес.
Нервно-психический статус	Отсутствие признаков печеночной энцефалопатии, ухудшение результатов психометрических тестов	При каждом осмотре больного

У больных, чувствительных к диуретикам, не рекомендуется проводить лечение с использованием частых парацентезов с удалением большого количества асцитической жидкости.

Показания к прекращению диуретической терапии:

1. Энцефалопатия.
2. Содержание натрия в сыворотке < 120 ммоль/л, несмотря на ограничение жидкости.
3. Креатинин сыворотки > 2,0 мг/дл.
4. Клинически значимые побочные эффекты диуретиков.
5. Гиперкалиемия и метаболический ацидоз (спиронолактон).

Снижение доз диуретиков:

1 этап:

- А. Ограничение натрия.
- Б. Спиринолактон 100–400 мг/сут.
- В. Фуросемид 40–160 мг/сут.

2 этап:

- А. Ограничение натрия.
- Б. Спиринолактон 100–400 мг/сут.
- В. По возможности постепенное снижение дозы и отмена фуросемида.

3 этап:

А. Ограничение натрия.

Б. По возможности постепенное снижение дозы и отмена спиронолактона.

4 этап:

А. По возможности увеличение потребления натрия с пищей

Парацентез с удалением большого объема асцитической жидкости

При напряженном асците в качестве лечебного мероприятия может быть выполнен одиночный парацентез с удалением большого количества жидкости.

При эвакуации жидкости объемом менее 4–6 литров редко наблюдаются гемодинамические, электролитные, почечные и другие нарушения и нет необходимости сопутствующего переливания коллоидных растворов. При удалении более 6 л асцитической жидкости рекомендуется внутривенная инфузия альбумина из расчета 6–8 г на литр удаляемой жидкости.

Категорически противопоказано оставлять дренажную трубку в брюшной полости после проведения парацентеза в связи с высоким риском развития ГРС.

После парацентеза асцит рецидивирует у большинства (93 %) пациентов, если не была возобновлена диуретическая терапия (при назначении спиронолактона — только у 18 %). В связи с этим для предотвращения быстрого повторного накопления асцитической жидкости после проведения парацентеза рекомендуется ограничение потребления натрия и проведение диуретической терапии.

Трансплантация печени

В связи с неблагоприятным прогнозом пациенты с асцитом являются кандидатами для трансплантации печени.

Лечение рефрактерного асцита

Радикальным методом лечения рефрактерного асцита является трансплантация печени, которая часто сопряжена с длительным наблюдением пациента в листе ожидания. Поэтому в течение периода перед операцией пациентам могут выполняться повторные парацентезы с удалением большого количества асцитической жидкости, наложение трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного стент-шунта (TIPS), перитонео-венозных шунтов, перитонео-мочепузырного шунта (рисунок 1).

Часто асцит ошибочно расценивается как рефрактерный вследствие несоблюдения пациентом гипонатриемической диеты, назначения низких доз диуретиков, приема НПВП, приводящих к нарушению реабсорбции натрия в канальцах нефрона и задержке жидкости.

Трансплантация печени

У пациентов с циррозом печени с рефрактерным асцитом 6-месячная выживаемость составляет 50 %, 12-месячная выживаемость — 25 %. В связи с этим считается важным своевременно сформулировать показания к трансплантации печени.



Рисунок 1 — Схема лечения пациентов с рефрактерным асцитом

Повторные парацентезы с удалением большого объема жидкости

Повторные парацентезы с удалением большого количества жидкости (6–10 л) являются безопасным и эффективным средством контроля рефрактерных асцитов. У пациентов, потребляющих менее 88 ммоль натрия в сутки и низким уровнем экскреции натрия с мочой частота парацентезов составляет 1 раз в 2 недели.

Пациенты, которым производят удаление более 10 л жидкости чаще, чем один раз в две недели, не нуждаются в соблюдении диеты с низким содержанием натрия.

Внутривенное замещение коллоидным раствором из расчета 6–8 г альбумина на 1 л удаленной асцитической жидкости рекомендуется производить немедленно после удаления большого объема асцитической жидкости (> 5 л) с целью минимизации внутрисосудистой гиповолемии, активации вазоконстрикции и антинатрийуретической системы и нарушения функции почек. В случаях эвакуации менее 5 литров асцитической жидкости заместительная инфузия коллоидными растворами не является необходимой.

Трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный стент-шунт (TIPS)

TIPS приводит к вторичному снижению активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличению экскреции натрия.

Опубликовано множество исследований, в которых оценивали эффективность TIPS у пациентов с рефрактерным асцитом. В большинстве из них технический успех был достигнут в 93–100 % случаев, контроль асцита получен в 27–92 %, полное разрешение — до 75 % случаев.

В проспективных рандомизированных исследованиях показано, что TIPS более эффективен в контроле асцита по сравнению с объемным парацентезом. Однако нет единого мнения о влиянии TIPS на выживаемость пациентов с рефрактерным асцитом без трансплантации.

TIPS приводит к разрешению печеночного гидроторакса у 60–70 % пациентов, улучшает общий нутритивный статус пациентов.

Таким образом, TIPS можно применять для лечения рефрактерного асцита, требующего частых терапевтических парацентезов (более 3 в месяц), или печеночного гидроторакса с соответствующей оценкой соотношения риск/польза.

Перитонео-венозный шунт

Перитонео-венозные шунты (LeVeen или Denver) имеют весьма короткий срок проходимости, часто сопровождаются достаточно серьезными осложнениями, включая перитонеальный фиброз, и поэтому не имеют преимуществ в плане увеличения выживаемости пациентов по сравнению со стандартной терапией.

Перитонео-венозное шунтирование должно быть зарезервировано для тех резистентных к диуретикам пациентов, которым нельзя выполнить трансплантацию печени и не представляется возможным производить повторные парацентезы с удалением большого количества асцитической жидкости (вследствие наличия множественных хирургических рубцов или удаленности пациента от врача, который имеет навыки выполнения парацентеза).

Перитонео-мочепузырный шунт

В настоящее время совершенствуются традиционные методы и проводится активный поиск новых методов лечения пациентов с циррозом печени с асцитом.

Перитонео-мочепузырный шунт является новейшей разработкой для лечения пациентов с циррозом печени с асцитом. Он представляет собой насос, установленный под кожей передней брюшной стенки, работающий на аккумуляторной батарее, нагнетающий избыточное количество асцитической жидкости в мочевого пузырь с последующей ее эвакуацией естественным путем. В перспективе можно ожидать, что новая методика лечения асцита внесет коррективы в алгоритм лечения пациентов с циррозом печени с асцитом и позволит реже использовать парацентезы с эвакуацией большого объема жидкости.

Клинические ситуации, ассоциированные с асцитом:

- СБП;
- ГРС;
- синдром гипонатриемии.

Ключевые моменты ведения пациентов с асцитом:

- Пациентам с циррозом печени необходимо проводить взвешивание для определения скрытой задержки жидкости в организме.
- Пациентам с циррозом печени необходимо контролировать суточный диурез и определять суточную экскрецию натрия с мочой.
- Диагностическое исследование асцитической жидкости следует проводить всем пациентам с впервые появившимся асцитом, при наличии при-

знаков перитонита или инфекции, желудочно-кишечного кровотечения, усугублении печеночной энцефалопатии, ухудшении функции почек.

- Диагностическое исследование асцитической жидкости обязательно включает определение сывроточно-асцитического альбуминового градиента, количества нейтрофилов в 1 мм^3 (1 мкл), посев на питательные среды у постели больного при подозрении на СБП.

- Строгий постельный режим пациентам с циррозом печени с асцитом не рекомендован.

- Клинические ситуации: умеренный асцит; напряженный асцит; рефрактерный асцит.

- Пациентам с асцитом 1 степени рекомендуется только низкосолевая диета. Пациентам с асцитом 2 степени рекомендуется низкосолевая диета и назначение диуретиков. Пациентам с асцитом 3 степени рекомендуется низкосолевая диета, назначение диуретиков, парацентез с удалением большого количества асцитической жидкости. При напряженном асците в качестве лечебного мероприятия может быть выполнен одиночный парацентез. При рефрактерном асците проводятся серийные терапевтические парацентезы.

- Ограничение потребления жидкости — только при уровне натрия сыворотки менее 120 ммоль/л (встречается редко).

- Пациентам с циррозом печени с асцитом необходимо ограничить потребление натрия менее 2000 мг/сутки . Исключается досаливание пищи.

- Натрий может содержаться в лекарственных препаратах, назначаемых пациенту. Прием НПВП приводит к нарушению реабсорбции натрия в канальцах нефрона и задержке жидкости.

- Диуретическую терапию начинают со спиронолактона (100 мг), дозу увеличивают постепенно 1 раз в 5–7 дней до $200\text{--}400 \text{ мг}$, так как его действие в полном объеме начинается через 5–6 дней, максимальный эффект наблюдается через 2 недели.

- Если монотерапия спиронолактоном не приводит к разрешению асцита, добавляют фуросемид в дозе $40\text{--}160 \text{ мг/сут}$ с обязательным биохимическим и клиническим контролем.

- При комбинированной терапии диуретиками оптимальной является комбинация фуросемида и спиронолактона в соотношении 2:5 (40 мг и 100 мг , 80 мг и 200 мг , максимальные дозы — 160 мг и 400 мг соответственно).

- Ежедневное снижение веса тела при лечении диуретиками необходимо поддерживать на уровне до $0,5 \text{ кг}$.

- У больных, чувствительных к диуретикам, не рекомендуется проводить лечение асцита серийными терапевтическими парацентезами.

- Серийные терапевтические парацентезы показаны пациентам с рефрактерным асцитом до проведения радикального метода лечения — трансплантации печени.

- При эвакуации менее 5 л асцитической жидкости проводят плазмозамещение синтетическими плазмозаместителями.
- При эвакуации более 6 л асцитической жидкости дополнительно рекомендуется внутривенная инфузия альбумина из расчета 6–8 г на литр удаляемой жидкости.
- После проведения парацентеза рекомендуется ограничение потребления натрия и назначение диуретиков.
- Категорически противопоказано оставлять дренажную трубку в брюшной полости после проведения парацентеза в связи с высоким риском развития ГРС.
- Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование можно применять для лечения рефрактерного асцита, требующего частых терапевтических парацентезов (более 3 в месяц).
- Перитонео-венозное шунтирование подходит только для пациентов, резистентных к диуретикам, которым нельзя выполнить трансплантацию печени и не возможно производить повторные парацентезы с удалением большого количества асцитической жидкости.

7.2.1. Спонтанный бактериальный перитонит

СБП — инфекционный асцит в отсутствие интраабдоминального или хирургически леченного источника инфекции — является результатом инфицирования асцитической жидкости во время эпизодов транзиторной бактериемии на фоне снижения иммунитета. Основным резервуаром возбудителей является толстый кишечник.

Факторами риска развития СБП являются: выраженные нарушения функции печени, класс тяжести цирроза С, низкий уровень белка в асцитической жидкости (< 10 г/л).

Клинические признаки, позволяющие заподозрить СБП:

- уменьшение эффекта диуретиков;
- усугубление печеночной энцефалопатии;
- боли в животе, напряжение передней брюшной стенки;
- повышение t° тела.

Основа диагностики — подсчет количества нейтрофилов в 1 мм^3 асцитической жидкости и посев асцитической жидкости на питательные среды (аналогичные для посева крови). Выявление > 250 нейтрофилов/ мм^3 асцитической жидкости и/или положительный посев асцитической жидкости (чаще *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* или *Pneumococcus*) позволяют верифицировать диагноз.

Антибиотикотерапия — основа лечения и профилактики СБП. Препаратом выбора служит антибиотик из группы цефалоспоринов III поколения

цефотаксим, который назначают по 2,0 г каждые 8 ч в течение 5–7 дней (эффективен в 90 % случаев). Возможно применение цефтриаксона. В качестве альтернативы назначают комбинацию 1,0 г амоксициллина и 0,2 г клавулановой кислоты каждые 6 ч (эффективна у 85 % больных).

Летальность составляет 30–50 %.

7.2.2. Гепаторенальный синдром

ГРС — функциональная острая почечная недостаточность у больных с выраженным нарушением функции печени и асцитом с неблагоприятным прогнозом. Механизм развития — почечная вазоконстрикция.

Выделяют ГРС 1 и 2 типа. ГРС 1 типа протекает с быстрой декомпенсацией, сывороточный уровень креатинина обычно превышает 2,5 мг/дл. Без лечения или пересадки печени пациенты с ГРС 1 типа живут не более 2 недель. ГРС 2 типа развивается у пациентов с декомпенсацией заболевания печени и тесно связан с резистентным асцитом. Для ГРС 2 типа характерно медленное течение, почечная недостаточность выражена в меньшей степени (креатинин сыворотки не превышает 2,5 мг/дл).

Диагностические критерии:

- наличие острого или хронического заболевания печени с выраженной печеночной недостаточностью и портальной гипертензией;
- отсутствие других причин острой почечной недостаточности (например, приема нефротоксичных препаратов, в том числе НПВП, бактериальной инфекции и др.);
- отсутствие желудочно-кишечной или почечной потери жидкости (например, рвота или диарея, обильный диурез);
- объем мочи менее 500 мл/сут.;
- отсутствие УЗИ-признаков обструкции мочевыводящих путей.

Лечение — симптоматическое. Из фармакологических средств препаратами выбора считают системные вазоконстрикторы и плазмозаменители (альбумин с соответствующим расчетом дозы).

Без трансплантации печени летальность составляет 95 %.

7.2.3. Синдром гипонатриемии

Синдром гипонатриемии развивается при уровне натрия в сыворотке < 130 ммоль/л.

Степени тяжести гипонатриемии:

- малоопасная: при уровне натрия ≥ 125 ммоль/л;
- с клиническими проявлениями: при уровне натрия < 125 ммоль/л, но > 115 ммоль/л;
- тяжелая: при уровне натрия < 115 ммоль/л.

Механизм развития гипонатриемии:

- избыток воды (жажда и др.);
- дефицит солей (ренальные и экстраренальные потери);
- парацентез;
- экспансия жидкости из внеклеточного пространства (при лечении диуретиками).

Диагностические критерии гипонатриемии:

- снижение концентрации натрия сыворотки крови;
- симптомы, характерные для печеночной энцефалопатии;
- редко — судороги, анорексия, апатия, сонливость, летаргия, спутанность сознания, психозы, тахикардия, нарушение зрения, снижение тонуса мускулатуры передней брюшной стенки с сокращением сфинктеров;
- последствия — отек мозга, внутричерепная гипертензия.

Принципы лечения гипонатриемии:

- при малоопасной гипонатриемии — отмена диуретиков, ограничение жидкости и добавки натрия с пищей;
- при гипонатриемии с клиническими проявлениями и тяжелой гипонатриемии — инфузии натрия в виде 3 % раствора медленно в течение 12–24 часов (при уровне натрия менее 120–125 ммоль/л), затем в течение нескольких дней;
- слишком быстрая коррекция натрия может вызвать центральный миелинолизис, квадриплегию, кому и смерть.

7.3. Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия — синдромокомплекс потенциально обратимых психических и неврологических проявлений на фоне имеющегося заболевания печени. Печеночная кома — тяжелая степень нарушения сознания у пациента с циррозом печени.

В основе развития печеночной энцефалопатии лежат печеночно-клеточная недостаточность и портосистемное шунтирование крови.

Причины. К провоцирующим факторам относят следующие:

- кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода;
- прием седативных препаратов и транквилизаторов;
- массивная диуретическая терапия;
- употребление алкоголя;
- инфекционные осложнения;
- операции наложения портокавального анастомоза;
- избыточное употребление животных белков;
- хирургические вмешательства по поводу других заболеваний;
- лапароцентез с удалением большого количества асцитической жидкости без дополнительного введения альбумина.

К клиническим проявлениям минимальной печеночной энцефалопатии относят:

- нарушение зрительного восприятия;
- снижение внимания и памяти;
- замедление процесса мышления;
- снижение работоспособности;
- снижение скорости реакции;
- раздражительность.

С целью ранней диагностики печеночной энцефалопатии в клинической практике широко применяют психометрические тесты: связи чисел, число-буква, линии, почерка, арифметический, пересказа и др.

Проявлениями печеночной энцефалопатии являются нарушения уровня сознания, личности и интеллекта, наличие неврологических симптомов (таблица 8).

Таблица 8 — Градация печеночной энцефалопатии

Степень	Уровень сознания	Личность и интеллект	Неврологические симптомы
0	Нормальный	Нормальные	Нормальные
Субклиническая	Нормальный	Нормальные	Отклонения только психометрических тестов
1	Нарушение ритма сна и бодрствования	Ухудшение памяти, снижение внимания, возбуждение, тревога	Астериксис, тремор, апраксия, нарушение координации, изменение почерка
2	Летаргия, медленные ответы	Дезориентация во времени, амнезия, неадекватное поведение	Астериксис, дизартрия, пониженные рефлексы
3	Сомноленция вплоть до ступора	Дезориентация в месте, агрессивное поведение	Астериксис, пониженные рефлексы, патологические рефлексы, мышечная ригидность
4	Кома	Отсутствуют	Децеребрация

Профилактика. Мероприятия, направленные на предупреждение печеночной энцефалопатии:

- Первичная (при отсутствии кровотечений в анамнезе) и вторичная (при их наличии в анамнезе) профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка.

- При развившемся кровотечении для предупреждения СБП и сепсиса показано назначение антибиотиков.

- Профилактика СБП.

- Профилактика запоров, предпочтительно с помощью назначения небольших доз лактулозы. Их необходимо подбирать таким образом, чтобы добиться стула мягкой консистенции 2–3 раза в день. Обычно доза составляет от 30 до 120 мл/сут.

- Исключение седативных лекарственных средств и наркотических анальгетиков.

- Предупреждение нарушений функций печени и электролитных нарушений: почечной недостаточности, метаболического алкалоза, гипокалиемии, дегидратации, чрезмерного диуретического эффекта.

Диета. В начальных стадиях печеночной энцефалопатии (стадии I–II) рекомендуют уменьшить содержание белка в ежедневном рационе до 40–60 г/сут., при стадиях III–IV — до 20 г/сут. 75 % суточной энергетической потребности должно обеспечиваться за счет углеводов, 25 % — за счет жиров. При улучшении состояния больного содержание белка в диете увеличивают до обычных величин.

Медикаментозная терапия направлена на уменьшение гипераммониемии:

- С целью уменьшения образования токсинов, в том числе и аммиака в толстой кишке, применяют антибактериальные препараты: метронидазол (всасывается, 250 мг внутрь 4 раза в день, через 3–4 дня — 2 раза в день), ванкомицин (невсасывающийся антибиотик, 250 мг внутрь 3 раза в день), ципрофлоксацин.

- Назначают препараты, усиливающие обезвреживание аммиака: орнитин-аспартат в/в в дозе 20–40 г/сут и/или перорально в дозе 18 г/сут.

- Применяют лактулозу перорально и/или в виде клизм.

- Для уменьшения тормозных процессов в центральной нервной системе назначают антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил.

Лекарственные средства для лечения печеночной энцефалопатии

Лактулоза

Механизм действия

Невсасывающийся дисахарид. В ободочной кишке происходит расщепление препарата под действием бактерий с образованием низкомолекулярных органических кислот. Лактулоза увеличивает осмотическое давление и понижает рН в просвете толстой кишки. Вызывает увеличение объема каловых масс и усиление перистальтики. При печеночной энцефалопатии препарат подавляет активность протеолитических бактерий и увеличивает количество ацидофильных. Ацидофильные бактерии утилизируют аммиак и другие азотсодержащие токсические вещества, используя их в процессах белкового синтеза. Препарат облегчает диффузию аммиака из кровеносных сосудов слизистой оболочки в просвет толстой кишки.

Фармакокинетика

Абсорбция из пищеварительного тракта низкая. Выведение препарата из организма происходит в основном через кишечник. Через почки выводится 3 % дозы.

Показания

- Печеночная энцефалопатия на любой стадии.
- Хронический запор.

Дозирование

Назначают 30–50 мл сиропа 2–3 раза в сутки (дозу подбирают индивидуально). Критерием эффективности служит частота стула 2–3 раза в день. При невозможности перорального использования назначают клизмы с лактулозой: 300 мл сиропа лактулозы разводят в 700 мл воды. При тяжелой энцефалопатии препарат применяют одновременно внутрь и в виде клизм.

Побочные эффекты

Возможны метеоризм (10–19 %), диарея (5–10 %), боль в животе, анорексия, электролитный дисбаланс (при длительном применении), гипергликемическое действие.

Противопоказания

Гиперчувствительность, галактоземия, кишечная непроходимость.

Взаимодействия

Изменяет рН-зависимое высвобождение кишечнорастворимых препаратов. Эффект препарата могут уменьшать антибиотики и антациды.

Орнитин-аспартат

Механизм действия

Препарат снижает повышенный уровень аммиака в крови и спинномозговой жидкости при нарушении дезинтоксикационной функции печени. Гипоаммониемическое действие орнитин-аспартата обусловлено несколькими механизмами:

- 1) в перипортальных гепатоцитах орнитин стимулирует активность карбамоилфосфатсинтетазы I — основного фермента синтеза мочевины;
- 2) аспартат стимулирует глутаматсинтетазу в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге;
- 3) орнитин и аспартат — субстраты цикла синтеза мочевины.

Помимо этого, у орнитин-аспартата выявлены гепатопротективные свойства, проявляющиеся в снижении активности ферментов цитолиза, а также стимуляции синтеза белка печенью как при парентеральном, так и при длительном пероральном назначении препарата.

Фармакокинетика

Орнитин-аспартат диссоциирует на составляющие — аминокислоты орнитин и аспартат, всасывающиеся в тонкой кишке путем активного транспорта через кишечный эпителий. Выведение препарата из организма происходит с мочой через цикл мочевины, участие в котором контролируется клеточным рН.

Показание

Печеночная энцефалопатия любой стадии.

Дозирование

На первом этапе лечения тяжелой печеночной энцефалопатии препарат назначают в виде медленной внутривенной инфузии в дозе 20–40 г/сут,

при этом скорость введения не должна превышать 5 г/ч. На втором этапе лечения при уменьшении энцефалопатии используют пероральную форму препарата в средней дозе 18 г/сут, разделенной на 3 приема. Установлено, что длительный прием орнитин-аспартата способствует улучшению показателей активности воспаления и синтетической функции печени.

Побочные эффекты

Редко возникает тошнота, рвота (обычно при увеличении скорости инфузии), кожная сыпь.

Противопоказания

Выраженные нарушения функции почек (при уровне креатинина более 3 мг/100 мл плазмы). В период беременности препарат назначают только по строгим показаниям. В случае необходимости назначения препарата в период лактации желательно прекратить грудное вскармливание.

Взаимодействия

Не описаны.

8. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Цели лечения:

- прекращение или замедление прогрессирования цирроза печени;
- уменьшение или устранение клинических проявлений и осложнений цирроза печени;
- повышение качества и продолжительности жизни пациентов с циррозом печени;
- лечение основного заболевания;
- поддержка оптимального нутритивного статуса (таблица 9);
- предупреждение развития осложнений: кровотечения из варикозно расширенных вен, асцита, почечной недостаточности, печеночной энцефалопатии, СБП;
- лечение развившихся осложнений.

Таблица 9 — Критерии и степень нутритивной недостаточности

Критерии		Степень недостаточности			
		норма	легкая	средняя	тяжелая
Дефицит массы тела, % от ИМТ			10–15	16–25	> 26
ТКЖС (мм)	мужчины	> 11,3	10 <–< 11,3	7,5 <–< 10	< 7,5
	женщины	> 14,9	13,2 <–< 14,9	9,9 <–< 13,2	< 9,9
Альбумин, г/л		35–50	30–35	25–30	< 25
Лимфоциты, кол-во/мм ³		1600–4000	1200–1600	800–1200	< 800

Принципы ведения пациентов с циррозом печени:

- полноценное питание (таблица 10);
- ограничение тяжелых физических нагрузок;
- полный отказ от алкоголя;
- ограничение употребления лекарств;
- прекращение контакта с токсинами;
- предотвращение заражения вирусами парентеральных гепатитов (в т.ч. ограничение в разумных пределах инвазивных вмешательств);
- ограничение употребления лекарств, фитотерапии, пищевых добавок;
- ограничение физиотерапии;
- ограничение минеральных вод с высоким содержанием натрия;
- ограничение парентерального введения растворов с содержанием натрия;
- этиотропная терапия (интерферон, ламивудин, рибавирин, D-пеницилламин);
- гепатопротекторы;
- диуретики;
- ингибиторы фиброгенеза;
- лечение и профилактика осложнений.

Таблица 10 — Общие правила питания пациентов циррозом печени

Принципы питания	Характеристики
Отсутствие специальных условий	Большинство пациентов толерантны к потреблению нормального или повышенных количеств белка без риска развития печеночной энцефалопатии (1–1,5 г/кг)
Тяжелая мальнутриция	Использование препаратов аминокислот
Повышенные потребности в белке (инфекции, операции)	1,8 г/кг/сут белка
Интолерантность к белку	Препараты разветвленных аминокислот Возможна модификация режима приема пищи, например, еда на ночь
Специальные ситуации: — Асцит — ПСЭ	Ограничение натрия Ограничение белка

Гепатопротекторы — разнородная группа лекарственных препаратов, препятствующих разрушению печеночных клеток и стимулирующих их регенерацию. Данные о клинической эффективности при различных поражениях печени характеризуются противоречивостью. Общепринятая классификация отсутствует.

Эссенциальные фосфолипиды

Механизм действия

Эссенциальные фосфолипиды играют важную роль в формировании клеточных мембран. Помимо структурной функции, фосфолипиды участ-

вуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клеток, а также стимулируют активность различных ферментных систем. Различные патогенные факторы, особенно воздействие этанола и гепатотоксических веществ, вызывает повреждение цитоплазматических и митохондриальных мембран гепатоцитов, что приводит к нарушению внутриклеточного метаболизма и гибели клетки.

Физиологические функции эссенциальных фосфолипидов:

- поддержание нормальной текучести и репарации мембран;
- антиоксидантное действие;
- защита митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения и их активация;
- замедление синтеза коллагена и повышение активности коллагеназы (антифибротический эффект).

Фармакокинетика

Эффект лекарственного средства обусловлен совокупным действием входящих в его состав эссенциальных фосфолипидов. Проведение кинетических исследований многокомпонентных препаратов затруднено.

Показания

- Алкогольная болезнь печени на стадии стеатоза, хронического гепатита и компенсированного цирроза.
- Неалкогольный стеатогепатит (в дополнение к инсулиносенситайзерам).
- Лекарственные и токсические поражения печени.
- Препараты также применяются в комплексном лечении псориаза и при токсикозе беременных.

Дозирование

В тяжелых случаях рекомендована следующая схема применения эссенциальных фосфолипидов: 10 внутривенных инъекций по 10–20 мл (2–4 ампулы), предварительно разведенных кровью пациента. По окончании курса препарат назначают внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки на протяжении 3–12 мес. При менее тяжелых поражениях печени эссенциальные фосфолипиды применяют *per os* в вышеуказанной дозе.

Побочные эффекты

Очень редко прием повышенных доз может вызвать диарею.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Силимарин

Механизм действия

Основное действующее вещество — силибинин, алкалоид расторопши пятнистой. Препарат преобразует свободные радикалы в менее токсичные соединения. Прерывая процесс перекисного окисления липидов, силибинин препятствует дальнейшему разрушению клеточных структур. В по-

врежденных гепатоцитах препарат стимулирует синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов за счет специфической стимуляции РНК-полимеразы А, стабилизирует клеточные мембраны, предотвращает потерю компонентов клетки, ускоряет регенерацию гепатоцитов. Препарат замедляет проникновение в клетку некоторых гепатотоксичных веществ, в частности ядов, бледной поганки — аманитина и фаллоидина.

Фармакокинетика

Препарат медленно всасывается из пищеварительного тракта, период полуабсорбции составляет 2,2 ч. Метаболизируется в печени путем деконъюгации, затем реабсорбируется и включается в энтерогепатическую циркуляцию, в связи с чем максимальная концентрация препарата в печени и в плазме крови не достигает высоких значений. Экскреция главного компонента силимарина — силибинина — происходит преимущественно (80 %) с желчью в форме глюкуронидов и сульфатов, в незначительной степени — с мочой. Период полувыведения препарата составляет 6,3 ч. Не кумулирует. Многократный прием по 140 мг 3 раза в день позволяет достичь стабильного уровня выделения препарата с желчью.

Показания

- Токсические поражения печени, в частности, отравление грибами.
- Алкогольная болезнь печени.
- Профилактика алкогольных и токсических поражений печени.

Дозирование

При тяжелых поражениях печени назначают по 140 мг 3 раза в день, затем по 140 мг 2 раза в день внутрь после еды, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды. В менее тяжелых случаях и для поддерживающей терапии применяют по 70 мг 3 раза в сутки. Средняя продолжительность курса лечения — 3–4 мес.

Побочные эффекты

Редко возникают диарея, аллергические реакции.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Адеметионин

Механизм действия

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) — природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Адеметионин участвует в трех типах биохимических реакций: трансметилировании, транссульфурировании и синтезе полиаминов.

Реакции трансметилирования — важный этап синтеза фосфолипидов (в первую очередь фосфатидилхолина), обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию. Поляризация мембран играет важную роль в синтезе желчи. Нарушение транссульфурирования приводит к дефициту глу-

татиона — важнейшего клеточного антиоксиданта. Недостаток глутатиона снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему воздействию свободных радикалов. Помимо этого адеметионин служит предшественником других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А. Третья группа реакций, в которых принимает участие адеметионин, — это синтез полиаминов. Данные реакции связаны с процессами пролиферации гепатоцитов и регенерации печени.

Препарат обладает умеренным антидепрессивным эффектом, механизм которого не изучен.

Фармакокинетика

При однократном приеме внутрь 400 мг препарата максимальная концентрация в крови составляет 0,7 мг/дл. Время достижения максимальной концентрации препарата — 2–6 ч. Биодоступность адеметионина при приеме внутрь составляет 5 %, при внутримышечном введении — 95 %. Связь с белками крови незначительна. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер. Независимо от способа введения отмечают значительное повышение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости. Метаболизм препарата осуществляется печенью. Время полураспада составляет 1,5 ч, препарат выводится из организма почками.

Показания

- Алкогольная болезнь печени на стадии хронического гепатита и цирроза.
- Лекарственные и токсические поражения печени, особенно сопровождающиеся внутрипеченочным холестаазом.

Дозирование

Классическая схема применения адеметионина предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводят внутривенно (струйно медленно или капельно) в дозе 800 мг/сут на протяжении 14 дней. Возможно внутримышечное введение. На втором этапе лечения препарат вводят внутрь по 800 мг 2 раза в сутки и течение 2–4 нед. Извлекать таблетку из блистерной упаковки необходимо непосредственно перед употреблением. Для повышения биодоступности рекомендуют принимать препарат между приемами пищи. В связи с тонизирующим действием адеметионина желательнее избегать приема препарата перед сном.

Побочные эффекты

У некоторых пациентов возникают неприятные ощущения в эпигастриальной области. Как правило, в подобных случаях нет необходимости в отмене препарата.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- I и II триместр беременности.

Урсодезоксихолевая кислота

Механизм действия

Препарат относится к группе гидрофильных желчных кислот, обладающих пораженным антихолестатическим и гепатопротективным действием. Вследствие вытеснения пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке возникают цитопротективный и холеретический эффекты. Цитопротективное влияние препарата на клетки билиарного эпителия предотвращает выход цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов. Помимо того, урсодезоксихолевая кислота обладает иммуномодулирующим действием, уменьшая экспрессию молекул HLA I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижая продукцию провоспалительных цитокинов.

Урсодезоксихолевая кислота снижает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и уменьшения его секреции в желчь и повышает растворимость холестерина в желчи посредством образования с ним жидких кристаллов, а также снижает литогенный индекс желчи, увеличивая в ней концентрацию желчных кислот.

Фармакокинетика

При приеме внутрь препарат хорошо всасывается. Максимальную концентрацию отмечают через 0,5–1 ч. В кишечнике препарат частично расщепляется до литохолевой кислоты. Литохолевая кислота подвержена энтерогепатической циркуляции и, попадая в печень, вновь превращается в хено- и урсодезоксихолевые кислоты. Выделение препарата из организма происходит с калом.

Показания

Холестаз разнообразного генеза:

- первичный билиарный цирроз (ПБЦ);
- первичный склерозирующий холангит;
- острые и хронические гепатиты с холестатическим компонентом (особенно алкогольный и лекарственный);
- муковисцидоз;
- атрезия внутрипеченочных желчных путей;
- посттрансплантационный холестаз;
- холестаз при парентеральном питании;
- билиарный сладж и единичные холестериновые конкременты небольшого размера.

Дозирование

Доза препарата составляет 13–15 мг/кг массы тела в сутки. Курс лечения — от года. Есть данные о большей эффективности повышенных доз (25–30 мг/кг в сутки) при первичном склерозирующем холангите. Для рас-

творения холестериновых конкрементов, а также при билиарном сладже препарат назначают в дозе 8–10 мг/кг в сутки, всю дозу принимают на ночь. Курс лечения составляет не менее 3 мес.

Побочные эффекты

Может возникать преходящее послабление стула.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Взаимодействия

Одновременный прием с холестираминем или алюминийсодержащими антацидами нецелесообразен, так как они связывают урсодезоксихолевую кислоту в кишечнике, препятствуя ее всасыванию, и ослабляют эффективность препарата (таблицы 11, 12, 13).

Таблица 11 — Что может повредить пациенту циррозом печени

Факторы	Предостережения
Диета со многими ограничениями, в т. ч. жира	Нарушения статуса питания
Минеральные воды	Развитие асцита
Соленая пища	Развитие асцита
Внутривенное введение растворов, содержащих натрий (гемодез, полиглюкин, реополиглюкин, раствор хлорида натрия и др.)	Развитие асцита
Лекарства:	
Замедление метаболизма лекарств	Гепарин, β-блокаторы, антагонисты Са, барбитураты, бензодиазепины, антибиотики и др.
Гепатотоксичность	Парацетамол, тетрациклин, изониазид и др.
Нефротоксичность	Аминогликозиды, цефалоспорины
Возможность развития резистентного асцита и ГРС	НПВП
Возможность развития печеночной энцефалопатии	Бензодиазепины и другие психотропные средства
Усугубление печеночной энцефалопатии	Психотропные средства
Неизвестного или сомнительного происхождения фитопрепараты, пищевые добавки	Повреждение паренхимы печени
Агрессивная диуретическая терапия с обильным диурезом	ГРС
Внутривенное введение диуретиков	Быстрое возобновление асцита
Частые инвазивные вмешательства	Заражение вирусами парентеральных гепатитов

Таблица 12 — Показания к госпитализации пациента циррозом печени

Состояния	Место госпитализации
Первое установление диагноза цирроза печени	<i>Гастроэнтерологическое (терапевтическое) отделение</i>
Кровотечение из верхних отделов ЖКТ	<i>Хирургическое отделение</i>
Прогрессирование повреждения паренхимы печени	<i>Гастроэнтерологическое (терапевтическое) отделение</i>
Развитие асцита Прогрессирование асцита Развитие рефрактерного асцита	<i>Гастроэнтерологическое (терапевтическое) отделение</i>
Печеночная энцефалопатия I–II ст. (отсутствие эффекта от лечения) Печеночная энцефалопатия III–IV ст.	<i>Гастроэнтерологическое (терапевтическое) отделение</i>
Нарушение функции почек	<i>Гастроэнтерологическое (терапевтическое) отделение</i>
Анемия средней степени тяжести и тяжелая	<i>Гастроэнтерологическое (терапевтическое) отделение</i>
Инфекционные осложнения или их признаки (пневмония, СБП и др.)	<i>Гастроэнтерологическое (терапевтическое) отделение</i>
Выраженный геморрагический синдром	<i>Гастроэнтерологическое (терапевтическое) отделение</i>

Таблица 13 — Перечень лекарственных препаратов для лечения пациентов циррозом печени

Международное название	Некоторые патентованные названия
Силибинин	Карсил, капсул. 70 мг; 100 мг; таб. 35 мг Силибор, таб. 0,04 г Силиверин, таб. 70 мг Гепатофальк планта, капсул. (140 мг экстракта расторопши пятнистой, 100 мг экстракта травы и корня чистотела большого сухого, 25 мг экстракта корневища турмерика яванского сухого)
Урсодезоксихолевая кислота	Урсосан, капсул. 250 мг Урсофальк, капсул. 250 мг
Эссенциальные фосфолипиды	Эссенциале форте Н, ампул. 250 мг/5 мл, капсул. 300 мг Эссенцикапс, капсул.
Фуросемид	Лазикс, таб. 40 мг Фуросемид, таб. 40 мг
Спиронолактон	Альдактон, таб. 25 мг Верошпирон, таб. 25 мг, капсул. 50 и 100 мг. Спинонол, таб. 25 мг Спиронолактон никомед, таб. 25 мг, 50 мг и 100 мг
Лактулоза	Дюфалак, сироп во флак. 200, 500 и 1000 мл
Орнитин	Гепатил, ампул. 0,5 г/5 мл р-ра, таб. 0,25 Гептор, таб. 0,25 г Гепта-мерц, фильтр-пакетики 3,0 г, ампул. 5,0 г

Окончание таблицы 13

Международное название	Некоторые патентованные названия
Разветвленные аминокислоты	Аминостерил N-гепа 5 %, 8 %, фл. 500 мл Тавамин, капс. 0,2 г
Пропранолол	Анаприлин, таб. 0,01, 0,04 г Пропранолол, таб. 0,01, 0,04, 0,08 г
Метронидазол	Клион, таб. Метронидазол, таб. Трихопол, таб.
Норфлоксацин	Нолицин, таб. 400 мг Норбактин, таб. 400 мг Норилет, таб. 200 мг
Ципрофлоксацин	Ципринол, таб. 250 мг, 500 мг Ципробай, таб. 250 мг, 500 мг Ципролет, таб. 10 мг Ципросан, таб. 250 мг, 500 мг Цифран, таб. 250 мг. 500 мг

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология: национальное руководство; под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 704 с.
2. *Ивашкин, В. Т.* Лечение осложнений цирроза печени: метод. рекомендации для врачей / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская. — М.: «Литтерра», 2011. — 59 с.
3. *Майер, К.-П.* Гепатит и последствия гепатита: практич. рук.: пер. с нем. / К.-П. Майер; под ред. А. А. Шептулина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. — 432 с.
4. *МакНелли, П. Р.* Секреты гастроэнтерологии: пер. с англ. / П. Р. МакНелли. — М.-Спб.: ЗАО Издательство БИНОМ, Невский диалект, 1998. — 1023 с.
5. *Подымова, С. Д.* Болезни печени / С. Д. Подымова. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
6. *Силивончик, Н. Н.* Гастроэнтерология в таблицах для врача общей практики / Н. Н. Силивончик. — Минск, 2010. — 317 с.
7. *Силивончик, Н. Н.* Цирроз печени / Н. Н. Силивончик. — 2-е изд., испр. и доп. — Минск: УП «Технопринт», 2001. — 224 с.
8. *Силивончик, Н. Н.* Ведение больных циррозом печени в общей врачебной практике: уч.-метод. пособие / Н. Н. Силивончик, Е. А. Воронко, Л. С. Богуш. — Минск, 2006. — 32 с.
9. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей: практич. рук.-во: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Д. Дули // под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 864 с.
10. *Cárdenas, A.* Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites / A. Cárdenas, V. Arroyo // Clin Endocrinol Metab. — 2003. — Vol. 17. — P. 607–622.
11. *Colombato, L.* The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension / L. Colombato // J. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 41. — P. 344–351.
12. *D'Amico, G.* Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies / G. D'Amico, G. Garcia-Tsao, L. Pagliaro // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44. — P. 217–231.
13. Effects of Satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium concentration in patients with cirrhosis and hyponatremia / P. Ginès [et al.] // Hepatology. — 2008. — Vol. 48. — P. 204–213.
14. *Guevara, M.* Hepatorenal syndrome / M. Guevara, V. Arroyo // Expert Opin Pharmacother. — 2011. — Vol. 12. — P. 1405–1417.
15. *Leung, W.* Medical management of ascites / W. Leung, F. Wong // Expert Opin Pharmacother. — 2011. — Vol. 12. — P. 1269–1283.
16. The management of ascites – report on the consensus conference of the International Ascites Club / K. P. Moore [et al.] // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 258–266.

17. Effects of M0002, a novel V2 antagonist on sodium levels and weight gain affected by water accumulation in cirrhotic patients with ascites / F. Nevens [et al.] // *J Hepatol.* — 2009. — Vol. 50. — P. S76.

18. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites / R. Planas [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 1385–1394.

19. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial / R. G. Romanelli [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1403–1407.

20. *Runyon, B. A.* AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update / B. A. Runyon // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49. — P. 2087–2107.

21. Refractory ascites, pathogenesis, definition, and therapy of a severe complication in cirrhotic patients / F. Salerno [et al.] // *Liver Int.* — 2010. — Vol. 30. — P. 937–947.

22. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites, a meta-analysis of individual patient data / F. Salerno [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 133. — P. 825–834.

23. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia / R. W. Schrier [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2099–2112.

24. *Wong, F.* Drug insight: the role of albumin in the management of chronic liver disease / F. Wong // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 4. — P. 43–51.

25. *Wong, F.* Management of ascites in cirrhosis / F. Wong // *J. Gastroenterol Hepatol.* — 2012. — Vol. 27. — P. 11–20.

26. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity / F. Wong [et al.] // *Gut.* — 2011.

27. The effects of VPA-985, a vasopressin receptor antagonist, on water metabolism in patients with hyponatremia: a multi-center randomized placebo controlled trial / F. Wong [et al.] // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 37. — P. 182–191.

СОДЕРЖАНИЕ

Список условных обозначений	3
1. Определение цирроза печени	4
2. Эпидемиология цирроза печени.....	4
3. Этиология и патогенез цирроза печени и его осложнений	4
4. Классификация цирроза печени	6
5. Клинические проявления цирроза печени	7
5.1. Особенности клинического течения некоторых форм цирроза печени.....	8
6. Диагностика цирроза печени.....	9
7. Осложнения цирроза печени	12
7.1. Варикозные вены пищевода и желудка	13
7.2. Асцит и ассоциированные клинические состояния	14
7.2.1. Спонтанный бактериальный перитонит	27
7.2.2. Гепаторенальный синдром	28
7.2.3. Синдром гипонатриемии	28
7.3. Печеночная энцефалопатия	29
8. Лечение пациента с циррозом печени	33
Литература.....	42

ISBN 978-985-506-608-9



Учебное издание

Малаева Екатерина Геннадьевна
Мистюкевич Ирена Ивановна
Цырульникова Анна Николаевна и др.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Учебно-методическое пособие
для студентов 5, 6 курсов всех факультетов медицинских вузов,
врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов

Редактор *Т. М. Кожемякина*
Компьютерная верстка *А. М. Терехова*

Подписано в печать 18.02.2014.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 70 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,80. Тираж 140 экз. Заказ № 48.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.