

Некоторые практические вопросы ведения больных с декомпенсированным циррозом печени

Е.А. Федосина¹, А.О. Буверов^{1,2}, П.О. Богомолов¹, Н.П. Староверова³

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

³ФГОБУ ВО «Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации», Москва, Россия

Аннотация

Естественное течение цирроза печени характеризуется сменой компенсированной стадии без клинических проявлений на последующую декомпенсированную, которая отличается развитием явных клинических симптомов, наиболее частыми из которых являются асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен, бактериальные инфекции, энцефалопатия. В статьях и обзорах последних лет подчеркивается важность этиотропного лечения цирроза печени на любой стадии, включая финальную. Кроме того, на стадии декомпенсации на первый план выходит патогенетическая и симптоматическая терапия, направленная на лечение осложнений цирроза печени: асцита, гипонатриемии разведения, желудочно-кишечных кровотечений, бактериальных инфекций, повреждения почек, что позволяет поддержать больного, находящегося в листе ожидания трансплантации печени. Это категория больных, как правило, сложно поддается лечению и имеет особенности и тонкости ведения.

Ключевые слова: декомпенсированный цирроз печени, асцит, гепаторенальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, гипонатриемия разведения, бактериальные осложнения, диагностика, лечение.

Для цитирования: Федосина Е.А., Буверов А.О., Богомолов П.О., Староверова Н.П. Некоторые практические вопросы ведения больных с декомпенсированным циррозом печени. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 148–154. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000391

Some practical issues in the management of patients with decompensated liver cirrhosis

E.A. Fedosina¹, A.O. Byeverov¹, P.O. Bogomolov¹, N.P. Staroverova²

¹Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Financial University under the Government of the Russian Federation, Moscow, Russia

The natural course of cirrhosis is characterized by a shift from a compensated stage without clinical manifestations to a subsequent decompensated stage, which is characterized by the development of obvious clinical symptoms, the most frequent of which are ascites, bleeding from varicose veins, bacterial infections, encephalopathy. The articles and reviews of recent years emphasize the importance of etiotropic treatment of liver cirrhosis at any stage, including the final one. In addition, pathogenetic and symptomatic therapy aimed at treating complications of cirrhosis of the liver: ascites, dilution hyponatremia, gastrointestinal bleeding, bacterial infections, and kidney damage comes to the forefront at the stage of decompensation, which allows the patient to be on the waiting list for liver transplantation. This category of patients, as a rule, is difficult to treat and has features and subtleties of reference.

Keywords: decompensated liver cirrhosis, ascites, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis, bleeding from esophageal varices, hyponatremia of breeding, bacterial complications, diagnosis, treatment.

For citation: Fedosina E.A., Byeverov A.O., Bogomolov P.O., Staroverova N.P. Some practical issues in the management of patients with decompensated liver cirrhosis. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 148–154. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000391

в/в – внутривенный
ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

СБП – спонтанный бактериальный перитонит
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

Введение

Естественное течение цирроза печени на начальных стадиях характеризуется бессимптомным течением, и лишь при повышении давления в портальной вене и ухудшении функции печени развиваются клинические проявления. При компенсированном циррозе у пациентов может быть хорошее качество жизни, тем не менее заболевание незаметно прогрессирует в течение нескольких лет. Скорость перехода от компенсированного бессимптомного течения в декомпенсированный цирроз составляет около 5–7% в год [1]. После эпизода декомпенсации цирроз становится системным заболеванием с полиорганной дисфункцией. При компенсированном циррозе печени выживаемость в среднем составляет около 12 лет, при декомпенсации – 2 года.

Декомпенсация заболевания характеризуется развитием явных клинических признаков, наиболее частыми из которых являются асцит, кровотечение, энцефалопатия и желтуха. После появления любого из них болезнь обычно прогрессирует, через некоторое время приводя к смерти больного или трансплантации печени [2].

Прогрессирование декомпенсированного цирроза может быть драматически ускорено развитием других осложнений, таких как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), первичное или повторное, повреждение почек с гепаторенальным синдромом или без него, бактериальные инфекции, гепатопульмональный синдром, портальная гипертензия.

Лечение заболевания печени в первую очередь должно быть этиологическим. У пациентов с декомпенсированным

циррозом следует устранить этиологический фактор, особенно употребление алкоголя, и достигнуть вирусологического ответа при гепатитах В или С, что связано с уменьшением риска декомпенсации и увеличением выживаемости [3].

К патогенетическому лечению относится устранение бактериальной транслокации, воздействие на гемодинамику, воспаление и портальную гипертензию. Так, посредством назначения антибиотика (рифаксимина) можно уменьшить бактериальную транслокацию, длительным введением альбумина улучшить системную функцию кровообращения, назначение статинов снизит уровень воспаления, а применение бета-блокаторов приведет к уменьшению портальной гипертензии [4].

Особенности ведения пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Асцит является наиболее распространенной причиной декомпенсации при циррозе печени, это осложнение развивается у 5–10% пациентов с компенсированным циррозом печени в год [5]. Основная причина формирования асцита – задержка натрия в почках вследствие активации систем, удерживающих натрий, таких как система ренин–ангиотензин–альдостерон и симпатическая нервная система. Возникновение асцита ухудшает самочувствие пациента, его социальную жизнь, часто приводит к госпитализации, требует длительного лечения и является прямой причиной дальнейших осложнений, таких как спонтанный бактериальный перитонит, печеночный гидроторакс с нарушением дыхания или пупочной грыжи.

В практической работе очень удобна классификация, предложенная Международным клубом по изучению асцита (International Ascetic Club), которая включает три степени в зависимости от его выраженности. При 1-й степени жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании (УЗИ); 2-я степень проявляется симметричным увеличением живота; 3-я степень представляет собой напряженный асцит [6]. Асцит, который повторяется по крайней мере три раза в течение года, несмотря на диетическое ограничение натрия и адекватную дозировку мочегонных препаратов, определяется как рецидив.

Однако при установлении диагноза не стоит забывать, что в 20% случаев причинами накопления жидкости в брюшной полости могут быть и другие заболевания. Злокачественное образование, сердечная недостаточность, туберкулез, заболевания поджелудочной железы или других внутренних органов могут привести к асциту. Первоначальная оценка пациента должна включать анамнез, физикальное обследование, УЗИ брюшной полости, лабораторную оценку функций печени и почек, электролиты сыворотки и мочи, а также анализ асцитической жидкости. При исследовании асцитической жидкости обязателен подсчет нейтрофилов и посев культуры (у кровати больного во флаконы для крови, 10 мл асцитической жидкости в каждый) для ис-

ключения бактериального перитонита. При количестве нейтрофилов >250 в 1 мл может быть установлен диагноз спонтанного бактериального перитонита. У пациентов с повышенным риском развития инфицирования асцитической жидкости для оценки риска развития спонтанного бактериального перитонита необходимо определить концентрацию общего белка. В случае, когда причина асцита не установлена, следует рассчитать сывороточно-асцитический градиент и провести цитологическое исследование.

В случае уже установленного диагноза цирроза печени исследование асцитической жидкости выполняется лишь пациентам с новым эпизодом 2-й или 3-й степени асцита или у тех, кто госпитализирован с прогрессирующим или любым другим осложнением цирроза печени (признаки перитонита, печеночная энцефалопатия, ухудшение функции почек, желудочно-кишечное кровотечение).

Парацентез – процедура достаточно безопасная, при правильном ее проведении осложнения составляют <1%. Тем не менее данная процедура противопоказана в случае отсутствия согласия пациента на процедуру, инфекции подкожной жировой ткани в предполагаемых местах прокола, беременности, тяжелой коагулопатии (ускоренный фибринолиз или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция), рстянутые петли кишки с риском повреждения.

Лечение асцита

В соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита, пациенты с 1-й степенью асцита не нуждаются в лечении.

Больным с асцитом 2-й и 3-й степени рекомендуется умеренное ограничение потребления натрия (80–120 ммоль/сут, что соответствует 4,6–6,9 г соли). Необходимо обучение пациентов по вопросам пищевого рациона и потребления продуктов, содержащих натрий. Диеты с очень низким содержанием натрия следует избегать.

Пациенты с первым эпизодом асцита 2-й степени должны получать только антагонисты минералокортикоидов, начальная доза составляет 100 мг/сут. При недостаточном эффекте доза спиронолактона увеличивается на 100 мг каждые 72 ч до максимальной (400 мг/сут). Оценка эффективности диуретической терапии определяется снижением на 2 кг массы тела в неделю (максимальное уменьшение для пациента без периферических отеков – 0,5 кг в день, с периферическими отеками – 1 кг в день). При неэффективности монотерапии либо при развитии гиперкалиемии добавляется торасемид 5–10 мг или фуросемид 40 мг (прием этих препаратов должен быть с разницей в 3 ч), с увеличением дозировки тора-семиды на 5 мг в неделю до максимальной 20 мг/сут (фуросемида – на 40 мг до максимальной 160 мг/сут) при отсутствии эффекта. При разрешении асцита дозу диуретиков следует уменьшить до минимально эффективной [7].

На всем протяжении мочегонной терапии должен быть контроль как клинической картины, так и биохимических показателей. Среди осложнений мочегонной терапии чаще всего встречаются повреждение почек, усугубление печеночной энцефалопатии и электролитные нарушения. В случае снижения уровня натрия <125 ммоль/л следует отменить всю диуретическую терапию, при повышении уровня калия

Сведения об авторах:

Буверов Алексей Олегович – д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», в.н.с. отд-ния гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Богомолов Павел Олегович – к.м.н., руководитель отд-ния гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Староверова Нина Петровна – доц. каф. иностранных языков ФГБОУ ВО «Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации»

Контактная информация:

Федосьина Екатерина Александровна – к.м.н., зав. гепатологическим отд-нием с дневным стационаром ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7(916)166-37-84; e-mail: starkat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5446-0884

>6 ммоль/л – отменить спиронолактон, при снижении <3 ммоль/л – отменить петлевые диуретики (торасемид или фуросемид). При развитии судорог показано введение альбумина или назначение баклофена (10 мг/сут, с ежедневным увеличением от 10 до 30 мг/сут).

В случае напряженного асцита (3-я степень) целесообразно проведение большеобъемного (тотального) парацентеза с параллельным внутривенным (в/в) введением 20% раствора альбумина из расчета 8 г сухого вещества на каждый литр удаленной асцитической жидкости в целях профилактики гемодинамических нарушений, клиническими проявлениями которых являются почечная недостаточность, гипонатриемия, печеночная энцефалопатия, что приводит к снижению выживаемости [8]. Эта процедура безопасна, эффективна и имеет меньше побочных эффектов, чем диуретическая терапия. В дальнейшем ввиду задержки натрия у таких пациентов им назначаются достаточно высокие дозы мочегонных препаратов в сочетании с бессолевой диетой. При необходимости проведение большеобъемного парацентеза также возможно у больных со спонтанным бактериальным перитонитом и острым повреждением почек.

Кроме того, учитывая снижение выживаемости у больных с асцитом 2-й и 3-й степени, такие больные должны находиться в листе ожидания трансплантации печени.

Лекарственные препараты, ограниченные к приему у больных с декомпенсированным циррозом

Пациентам с циррозом печени и асцитом следует ограничить назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Их применение может привести к острой почечной недостаточности, гипонатриемии и резистентности к диуретикам.

Вазоконстрикторный эффект эндогенного аденозина и дипиридамола, учитывая предрасположенность этой группы больных к почечной недостаточности, может вызывать заметное снижение почечной перфузии.

Кроме того, следует избегать ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II и α 1-адренергических блокаторов, поскольку они могут индуцировать артериальную гипотензию и нарушение функции почек. Аминогликозидов следует избегать при лечении бактериальных инфекций, за исключением особых случаев, поскольку они обладают с высокой степенью нефротоксичности.

При использовании контрастных препаратов также во избежание риска развития нефротоксичности целесообразно использовать профилактические меры – увеличение объема плазмы внутривенным введением физиологического раствора перед процедурой [9].

Если правильное назначение мочегонных препаратов не приводит к уменьшению асцита, то его называют резистентным, что встречается в 10% случаев среди больных с циррозом печени и асцитом. Выживаемость таких пациентов в течение 1 года не превышает 50% [10].

К диагностическим критериям резистентного асцита относятся:

1. Длительность лечения: интенсивная терапия мочегонными препаратами (максимальные дозировки: антагонисты альдостерона – 400 мг/сут, фуросемид – 160 мг/сут) в течение 1 нед при соблюдении диеты с содержанием соли до 5,2 г/сут.
2. Отсутствие ответа на лечение: снижение массы тела менее чем на 0,8 кг каждые 4 дня.
3. Ранний рецидив асцита: возврат асцита 2–3-й степени в течение 4 нед от начала лечения и выход натрия с мочой меньше, чем его потребление.

4. Осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов:

- портосистемная энцефалопатия, развившаяся в отсутствие других провоцирующих факторов;
- почечная недостаточность вследствие диуретической терапии: повышение уровня сывороточного креатинина на 100% со значением >2 мг/дл у пациентов, которые ответили на лечение диуретиками;
- гипонатриемия – понижение уровня сывороточного натрия более чем на 10 ммоль/л до уровня <125 ммоль/л;
- гипокалиемия – снижение уровня сывороточного калия <3,0 ммоль/л;
- гиперкалиемия – повышение уровня сывороточного калия >6,0 ммоль/л;
- некурабельные судороги.

Возможное симптоматическое лечение – проведение повторных парацентезов, что выполняется с кратностью 1 раз в 2–4 нед в сочетании с в/в трансфузиями альбумина. Пациентам с уже установленным диагнозом резистентного асцита диуретики отменяются и в дальнейшем не назначаются, такие пациенты подлежат постановке в лист ожидания трансплантации печени. До момента пересадки печени возможно наложение трансъюлярного портосистемного шунта либо использование автоматизированного низкопоточного асцитического насоса (Alfarump, Saphymo GmbH, Германия). Однако его применение ограничено развивающимися в 30% случаев побочными эффектами и отсутствием влияния на выживаемость.

Печеночный гидроторакс

Печеночный гидроторакс – скопление жидкости в плевральной полости у пациента с декомпенсированным циррозом печени при отсутствии заболеваний сердца, легких или плевры. Возникает при пропотевании асцитической жидкости через диафрагмальные дефекты, чаще с правой стороны. Опасен возможным инфицированием жидкости (эмпиема плевры) и развитием дыхательной недостаточности, является плохим прогностическим признаком. При подозрении на инфекцию необходимо выполнить диагностический торакоцентез. Терапевтическая тактика аналогична лечению асцита. В ряде случаев плевральный выпот сохранялся, несмотря на успешное лечение асцита (рефрактерный гидроторакс). В этом случае возможно проведение плевродеза, вызванного различными агентами (талк, тетрациклин, доксициклин, блеомицин, повидон-йод) пациентам, которые не являются кандидатами на пересадку печени.

Гипонатриемия разведения встречается у 1/3 госпитализированных больных с циррозом и асцитом и диагностируется на основании снижения уровня сывороточного натрия \leq 130 ммоль/л, увеличения внеклеточного объема жидкости, наличия асцита и/или периферических отеков [11]. Возможные клинические проявления – от тошноты до судорог и комы.

Гипонатриемии разведения следует отличать от истинной гипонатриемии, которая часто встречается при уменьшении объема циркулирующей плазмы вследствие передозировки диуретических препаратов у больных без асцита и отеков.

Включением концентрации натрия в сыворотке крови в счет MELD сгенерирован новый счет (MELD-Na) что обеспечивает более точные прогнозы выживания, чем MELD, особенно у пациентов с асцитом и гипонатриемией с промежуточными значениями балла MELD [12].

Первый шаг в лечении дилуционной гипонатриемии – ограничение введения жидкости и отмена диуретических

препаратов. Ограничение объема жидкости до 1 л в день предотвращает дальнейшее падение уровня натрия, но не повышает его. В этих условиях назначение гипертонических солевых растворов нецелесообразно из-за их низкой эффективности, дополнительного увеличения объема внеклеточной жидкости и возможного усугубления отеков и асцита. В дополнение к ограничению потребляемой жидкости больные должны соблюдать бессолевую диету. Предрасполагающими к развитию дилузионной гипонатриемии факторами считаются прием НПВП и выполнение объемного парацентеза без последующего введения плазмозамещающих растворов.

Варикозно расширенные вены пищевода

Кровотечение из ВРВП и желудка, вызывающее 70% всех случаев кровотечений из верхней части желудочно-кишечного тракта у пациентов с портальной гипертензией, служит клиническим проявлением портальной гипертензии и остается одним из наиболее серьезных и непосредственно угрожающих жизни осложнений у пациентов с циррозом. Является вторым наиболее частым проявлением декомпенсации после асцита. У 30% пациентов с вирусным циррозом печени варикозное расширение вен пищевода формируется в течение 5 лет, при алкогольном циррозе – в 50% случаев за 2 года.

Пациентов с впервые выявленным циррозом печени, при показателях плотности по данным эластометрии >20 кПа и уровне тромбоцитов <150,0·10⁹/л необходимо скринировать на наличие ВРВП. При выполнении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) кроме размера вен необходимо оценивать пятна васкулопатии.

Тактика ведения пациентов отличается в зависимости от компенсации цирроза. Так, пациентам с компенсированным циррозом, с устраненным этиологическим фактором (отказ от алкоголя, достижение вирусологического ответа) контроль ВРВП нужно осуществлять 1 раз в 3 года, при сохраняющемся воздействии этиологического фактора и отсутствии ВРВП на скрининге ЭГДС следует повторить 1 раз в 2 года. У этих же больных, но при наличии ВРВП на этапе скрининга ЭГДС выполняют ежегодно.

Первичная профилактика кровотечений проводится у больных циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью, с пятнами васкулопатии, со средними и большими ВРВП (2–3-й степени). Для этого применяются лигирование и неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол, надолол), карведилол, которые позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40%. Дозы пропранолола могут варьировать от 10 мг/сут внутрь (начальная) до 320 мг/сут (максимальная), карведилола – 6,25 мг 2 раза в день и подбирается индивидуально до ЧСС 55–60 в 1 мин.

Вторичная профилактика варикозных кровотечений должна начинаться как можно скорее, так как первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения у больных циррозом в 60% случаев сопровождается его рецидивом. Пациентам, не получавшим первичную профилактику, назначают бета-блокаторы (возможно сочетание с изосорбида мононитратом), либо проводят эндоскопическое лигирование, либо рекомендуют комбинировать оба метода лечения. Пациенты, получавшие бета-блокаторы, подвергаются эндоскопическому лигированию ВРВП с 6-х суток от момента первого кровотечения.

Что же касается пациентов с *декомпенсированным циррозом* и наличием ВРВП, следует очень аккуратно относиться к назначению бета-блокаторов ввиду того, что у таких пациентов имеется гипердинамическое состояние,

поэтому целевая частота сердечных сокращений 50–55 ударов в 1 мин могут быть оспорены. Кроме того, карведилол обладает дополнительной вазодилаторной анти-альфа-1-адренергической активностью, которая может быть вредной для декомпенсированных пациентов в связи с развитием гемодинамических эффектов.

По рекомендациям BAVENO VI [13] пациентам с резистентным асцитом, систолическим артериальным давлением <90 мм рт. ст., при сывороточном креатинине >1,5 мг/дл или гипонатриемии <130 ммоль/л, а также у пациентов с кровотечением, сепсисом, спонтанным бактериальным перитонитом, повреждением почек прием бета-блокаторов должен быть отменен. После улучшения состояния может быть предпринята повторная попытка назначения препаратов.

Острое кровотечение из ВРВП при циррозе является неотложной медицинской ситуацией с высокой частотой осложнений и высокой смертностью и поэтому требует интенсивной терапии.

Восстановление объема крови должно быть начато своевременно, его цель – восстановить и поддерживать гемодинамическую стабильность, обеспечить перфузию тканей и доставку кислорода.

Лучше всего применять комбинацию вазоактивных препаратов (как можно раньше, желательнее еще во время транспортировки в клинику) и эндоскопические процедуры.

Возможно применение терлипрессина, соматостатина, октреотида, вазопрессина в комбинации с нитроглицерином. Лекарственное лечение может продолжаться до 5 дней.

Эндоскопическое лигирование ВРВП либо склеротерапия – тактика выбора при острых кровотечениях из вен пищевода. При кровотечении из варикозных вен желудка лучше использовать эндоскопическую обтурацию тканевым адгезивом.

Эндоскопическое исследование (и лечение) должно быть выполнено в течение 12 ч от начала кровотечения.

Всем пациентам необходимо профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия.

При неэффективности эндоскопических и лекарственных методов лечения рекомендуется наложение трансъюглярного портосистемного шунта.

Портальная гипертензия, гастропатия и интестинопатия

Портальная гастропатия часто встречается у декомпенсированных пациентов, зависит от тяжести заболевания печени и выраженности портальной гипертензии. Тяжесть портальной гастропатии может увеличиться после эндоскопического лечения варикозного расширения вен пищевода. В плане терапии показано назначение бета-блокаторов и препаратов железа [14].

Бактериальные инфекции при циррозе печени

Риск бактериальной инфекции при циррозе вызван множественными факторами, которые включают дисфункцию печени, портосистемное шунтирование, бактериальную транслокацию, связанную с циррозом иммунную дисфункцию и генетические факторы [15].

Диагностический поиск при подозрении на инфекционное осложнение при циррозе включает в себя детальное изучение жалоб и анамнеза, полное физикальное обследование, подсчет нейтрофилов в общем анализе крови, диагностический парацентез с исследованием, посевом асцитической жидкости, посевом крови, анализом мочи и посевом мочи,

общий анализ мокроты, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, посев кала, исследование на токсоины А и В *Clostridium difficile* в кале, оценку признаков системной реакции организма. Бактериальные инфекции у больных циррозом печени присутствуют на момент госпитализации у 25–30% пациентов и повышают риск смерти в первый месяц на 38%. К наиболее распространенным инфекционным осложнениям относятся: спонтанный бактериальный перитонит, мочевиная инфекция, пневмония, инфекции мягких тканей и бактериемия. Диагностика бактериальных осложнений цирроза зачастую представляет сложности в связи со стертой клинической картиной заболевания. Иногда инфекционные осложнения проявляются только лишь усугублением печеночной энцефалопатии. К простым и доступным скрининговым тестам на наличие бактериальной инфекции при циррозе печени относятся С-реактивный белок и прокальцитонин ($>0,5$ нг/мл) [16].

По времени возникновения выделяют:

- внебольничную инфекцию (community-acquired) – диагноз установлен в первые 48–72 ч от момента поступления пациента без его госпитализации в предшествующие 6 мес (30% госпитализированных больных). Чаще представлена спонтанным бактериальным перитонитом (СБП) и мочевиной инфекцией;
- инфекцию, связанную с оказанием медицинской помощи (healthcare-associated), – диагноз установлен в первые 48–72 ч от момента поступления у больного, имевшего не менее 2 дней госпитализации в предшествующие 6 мес (30% госпитализированных больных). Также чаще представлена СБП и мочевиной инфекцией;
- нозокомиальную инфекцию – диагноз установлен после 48–72 ч от момента поступления больного (40% госпитализированных больных). Преимущественно проявляется в виде мочевиной и *Cl. difficile*-ассоциированной инфекцией.

СБП – бактериальная инфекция асцитической жидкости без какого-либо внутрибрюшного источника инфекции. Ввиду того что клинические проявления инфицирования асцитической жидкости нередко неспецифичны, диагноз этого осложнения основывается на исследовании асцитической жидкости.

Диагностический парацентез должен проводиться всем пациентам с циррозом и асцитом при поступлении в стационар, пациентам с желудочно-кишечным кровотечением, шоком, лихорадкой или другими признаками системного воспаления, при появлении или нарастании глубины энцефалопатии или выраженности почечной недостаточности.

Диагноз *спонтанного бактериального перитонита* выставляется при определении нейтрофилов >250 в 1 мм^3 независимо от результата посева асцитической жидкости, *бактериального асцита* – когда количество нейтрофилов <250 в 1 мм^3 , но имеется положительный посев асцитической жидкости. Пациентов с асцитом и с признаками системного воспаления или инфекции следует лечить антибиотиками. При отсутствии симптомов парацентез повторяют, и если результат посева вновь положительный, то независимо от числа нейтрофилов назначается лечение.

Вторичный бактериальный перитонит может быть заподозрен при получении полимикробной культуры посева асцитической жидкости в сочетании с нейтрофилами асцитической жидкости ≥ 250 в 1 мм^3 . Этот вариант инфицирования асцитической жидкости возникает в случае перфорации кишки, таким пациентам требуется срочное проведение рентгенологического исследования или компьютерной томографии и, при необходимости, хирургическое вмешатель-

ство. *Полимикробный бактериальный асцит* – ятрогенное состояние, вызванное повреждением кишечника во время выполнения парацентеза. Результат посева положительен, но полимикробный бактериальный асцит обычно не вызывает увеличения содержания нейтрофилов и разрешается самостоятельно.

Спонтанная бактериальная эмпиема плевры возникает у пациентов с гидротораксом и в 50% случаев связана с СБП. Диагноз устанавливается при высеивании микрофлоры и количестве нейтрофилов ≥ 250 в 1 мм^3 в плевральной жидкости либо при негативном результате посева и количестве нейтрофилов ≥ 500 в 1 мм^3 . Дальнейшая тактика ведения этой группы пациентов такая же, как при СБП.

Лечение спонтанного бактериального перитонита.

Эмпирическая антибиотикотерапия должна быть начата сразу после установления диагноза СБП. При внебольничной инфекции препаратом выбора являются цефалоспорины третьего поколения и бета-лактамы. При нозокомиальной инфекции, при признаках шока предпочтение следует отдать комбинации карбапенемов и гликопептида, при ванкомицин-резистентных *Enterococcus* – линезолиду/даптомицину. Эффективность антибиотикотерапии должна быть оценена с помощью второго парацентеза через 48 ч от начала лечения. Продолжительность лечения должна составлять не менее 5–7 дней. При ухудшении клинических симптомов и/или увеличении либо отсутствии заметного снижения количества лейкоцитов (не менее чем на 25%) через 48 ч следует подозревать неэффективность антибактериальной терапии первой линии.

Назначение альбумина внутривенно пациентам с СБП.

Учитывая вероятность развития гепаторенального синдрома 1-го типа в 20% случаев у больных с СБП, показано назначение альбумина (1,5 г/кг массы тела при диагностике, затем 1 г/кг на 3-й день), что приводит к снижению риска возникновения гепаторенального синдрома 1-го типа с 30 до 10% и смертности с 29 до 10%.

Первичная профилактика спонтанного бактериального перитонита проводится норфлоксацином (400 мг/сут) пациентам с баллом Чайлд-Пью ≥ 9 и сывороточным уровнем билирубина ≥ 3 мг/дл, с нарушением функции почек, гипонатриемией и концентрацией белка в асцитической жидкости ниже 15 г/л. Профилактика проводится до улучшения клинического состояния и исчезновения асцита.

Пациенты с предшествующим эпизодом спонтанного бактериального перитонита. Ввиду того что повторные эпизоды СБП отмечаются у 70% больных и служат основной причиной смерти этих пациентов, они должны быть включены в лист ожидания трансплантации печени. Таким больным показано проведение профилактики инфицирования асцитической жидкости препаратами группы фторхинолонов (норфлоксацин, ципрофлоксацин) постоянно, до исчезновения асцита или пересадки печени. Профилактика антибактериальными препаратами проводится и в случае кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта независимо от наличия или отсутствия асцита. Препаратами выбора у таких пациентов служат норфлоксацин в дозе 400 мг 2 раза в сутки *per os* или цефтриаксон 2 г/сут внутривенно в течение 7 дней. Перед началом профилактического курса необходимо исключить инфицирование асцитической жидкости или другую инфекцию.

Бактериальные инфекции кроме спонтанного бактериального перитонита. Другими наиболее частыми инфекциями у данной категории больных являются: мочевиная инфекция, пневмония, инфекции кожи и мягких тканей и бактериемия. Кроме того, пациентов, которые не отвечают на лечение антибиотиками широкого спектра, необходимо

тестировать на грибковую инфекцию. При подозрении на инфекцию эмпирическая антибиотикотерапия должна быть начата незамедлительно. Выбор антибиотикотерапии производится на основе предполагаемого характера инфекции (внебольничная или ассоциированная с медицинской помощью), локальных данных об антибиотикорезистентности и тяжести состояния больного.

К препаратам выбора при инфицировании подкожной жировой клетчатки относятся пиперациллин-тазобактам или цефалоспорины третьего поколения – при внебольничной инфекции; цефалоспорины третьего поколения, или комбинация меропенема и оксациллина, или гликопептид, или даптомицин, или линезолид – при инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, и нозокомиальной инфекции.

К препаратам выбора при пневмонии относятся пиперациллин-тазобактам, или цефтриаксон + макролиды, или левофлоксацин, или цефалоспорины третьего поколения – при внебольничной инфекции; цефтазидим, или комбинация меропенем + левофлоксацин + гликопептид, или линезолид – при инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, и нозокомиальной инфекции.

К препаратам выбора при мочевиной инфекции относятся бета-лактамы (фторхинолоны, триметоприм-сульфаметоксазол) – при внебольничной инфекции; нитрофуран (фосфомицин) – при связанной с оказанием медицинской помощи инфекции; карбапенем в/в + гликопептид – при нозокомиальной инфекции [17].

Почечная недостаточность при декомпенсированном циррозе печени

Острая почечная недостаточность при декомпенсированном циррозе печени может иметь различные причины. Так, наиболее частой причиной развития почечной недостаточности при циррозе печени служит бактериальная инфекция, которая нередко развивается в отсутствие шока, может иметь транзиторный характер либо прогрессировать даже при разрешении инфекции; как правило, соответствует критериям гепаторенального синдрома.

Собственно гепаторенальный синдром: сывороточный креатинин $>1,5$ мг/дл (>133 мкмоль/л) без тенденции к улучшению при двухдневном перерыве в приеме диуретиков с параллельным введением раствора альбумина (1 г/кг массы тела) в отсутствие шока, применения нефротоксичных препаратов и данных о паренхиматозном заболевании почек (протеинурия >500 мг/сут, гематурия >50 эритроцитов в поле зрения и/или изменения почек при УЗИ).

Самостоятельное паренхиматозное заболевание почек должно рассматриваться в случае протеинурии >500 мг/сут и/или гематурии >50 эритроцитов в поле зрения; для уточнения диагноза должна использоваться биопсия почки (в отсутствие противопоказаний, таких как гипокоагуляция).

Почечная недостаточность также может развиваться вследствие гиповолемии – совпадает по времени развития с гиповолемией вследствие кровотечения, диареи, неадекватного назначения диуретиков. Пациенты с лекарственно-индуцированной почечной недостаточностью часто имеют в анамнезе применение НПВП, аминогликозидов.

Причина острого повреждения почек должна быть определена как можно скорее, чтобы предотвратить его прогрессирование. Диуретики и/или бета-блокаторы, а также другие лекарства, которые могут привести к повреждению почек (вазодилаторы, НПВП, нефротоксичные препараты), должны быть немедленно отменены. Объем циркулирующей крови должен быть соответственно восполнен.

В случае отсутствия явной причины поражения почек или при почечной недостаточности, вызванной инфекцией, следует использовать 20% раствор альбумина – 1 г альбумина на 1 кг массы тела (максимум 100 г альбумина) в течение двух дней.

Гепаторенальный синдром

В течение долгого времени гепаторенальный синдром определяли как функциональную почечную недостаточность, вызванную внутривисцеральной вазоконстрикцией, которая возникает у пациентов с терминальной стадией заболевания печени, а также у пациентов с острой печеночной недостаточностью или алкогольным гепатитом.

Согласно новым данным, взгляд на гепаторенальный синдром в последние годы изменился, в настоящее время большое внимание уделяется тому, что повышенный уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов и хемокинов могут играть прямую роль в развитии гепаторенального синдрома [18].

После установления диагноза гепаторенального синдрома пациенты должны своевременно получать сосудосуживающие препараты в комбинации с альбумином. К препаратам первой линии относится терлипрессин (в/в болюсно 1 мг каждые 4–6 ч либо через инфузозат в начальной дозе 2 мг/сут, 20% альбумин следует использовать в дозе 20–40 г/сут). Альтернативой терлипрессину может быть норадреналин. Комбинация мидодрина и октреотида может применяться только в том случае, когда терлипрессин или норадреналин недоступны, в связи с его более низкой эффективностью.

Профилактика гепаторенального синдрома, как и других причин острого повреждения почек, основана на профилактике СБП при использовании альбумина 1,5 г/кг при диагностике и 1 г/кг на 3-й день, а также норфлоксацина у пациентов с СБП.

Патология легких при циррозе печени

Связь хронического заболевания печени с респираторными симптомами и гипоксией хорошо известна. У пациентов с хроническим заболеванием печени могут возникнуть четыре основных легочных осложнения: пневмония, печеночный гидроторакс, гепатопульмональный и портопульмональный синдромы [19].

Гепатопульмональный синдром – это специфическое легочное осложнение, наблюдаемое у больных с хроническим заболеванием печени и/или портальной гипертензией, сопровождающееся внутривисцеральной вазодилатацией, способной привести к тяжелой гипоксемии [20]. Этот синдром развивается у 5–32% пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, в то время как внутривисцеральная дилатация сосудов может быть обнаружена с помощью эхокардиографии у 50–60% пациентов с циррозом. Кроме того, в качестве метода диагностики возможно применение контрастной (микробульбарной) эхокардиографии.

Методом лечения является долгосрочная кислородная терапия, которую рекомендуется проводить у пациентов с гепатопульмональным синдромом и тяжелой гипоксемией. Тем не менее нет доступных данных относительно эффективности, толерантности, экономической эффективности, соблюдения и влияния на выживание курсов этой терапии. Наиболее распространенным и единственным успешным методом лечения является трансплантация.

Портопульмональная гипертензия – это легочная гипертензия, которая развивается вследствие портальной

гипертензии с заболеванием печени или без него при отсутствии других причин поражения легочной артерии, а именно: хроническая тромбоэмболия, хронические заболевания легких / гипоксия. Это очень грозное осложнение финальной стадии печеночной недостаточности – смертность достигает 50–90% в течение 5 лет. Встречается реже гепатопульмонального синдрома, примерно у 5% лиц, ожидающих трансплантации печени. Ключевыми симптомами служат повышение среднего давления в легочной артерии более чем на 25 мм рт. ст. в покое или на 30 мм рт. ст. при нагрузке и высокое легочное сосудистое сопротивление. В случае сохранной функции правого желудочка можно рассмотреть вопрос о включении в лист ожидания трансплантации.

Заключение

В последние 15–20 лет изучению цирроза печени и его осложнений посвящено множество клинических и экспериментальных исследований. Достигнуты успехи в изучении этиологических и предрасполагающих к этому заболеванию факторов, применяются новые методы лечения таких пациентов. Вместе с тем многие вопросы патогенеза осложнений

цирроза печени остаются недостаточно изученными, а результаты научных исследований, проводимых в этом направлении, – противоречивыми. Единственный эффективный способ радикальной помощи этой категории больных – трансплантация печени, которую, к сожалению, не всегда возможно выполнить своевременно. Правильно подобранная тактика лечения осложнений цирроза печени – очень трудная задача, но ее выполнение позволит пациентам благополучно дождаться трансплантации органа.

Успехи, достигнутые при устранении этиологических факторов цирроза печени, позволяют в настоящее время противодействовать прогрессированию цирроза и, следовательно, предотвратить его осложнения. Тем не менее остаются вопросы относительно ведения тяжелых больных с декомпенсированным циррозом печени. Единственный эффективный способ радикальной помощи этой категории больных – трансплантация печени, который, к сожалению, не всегда возможно выполнить своевременно. Правильно подобранная тактика лечения осложнений цирроза печени – очень трудная задача, но ее выполнение позволит пациентам благополучно дождаться трансплантации органа.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebera P, Valsecchi MG. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol*. 2018;68(3):563-76. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.020
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013
- Alvarez M, Cirera I, Solà R, Bargalló A, Morillas R, Planas R. Long-term Clinical Course of Decompensated Alcoholic Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(10):906-11. doi: 10.1097/mcg.0b013e3182284e13
- Abraldes J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37(4):902-8. doi: 10.1053/jhep.2003.50133
- Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122-8. doi: 10.1002/hep.1840070124
- EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(3):397-417. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004
- Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol*. 2003;39(2):187-92. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00188-0
- Ginès P, Titó L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;94(6):1493-502. doi: 10.1016/0016-5085(88)90691-9
- Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of Saline, Mannitol, and Furosemide on Acute Decreases in Renal Function Induced by Radiopaque Contrast Agents. *New Engl J Med*. 1994;331(21):1416-20. doi: 10.1056/nejm199411243312104
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71-102 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Rossiiskij Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2016;26(4):71-102 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-4-71-102
- Fedosina E, Maevskaya M, Ivashkin V. Incidence of Dilutional Hyponatremia in Hospitalized Patients with Liver Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4:S51. doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.103
- Kim W, Biggins S, Kremers W, et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *New Engl J Med*. 2008;359(10):1018-26. doi: 10.1056/nejmoa0801209
- Rodríguez S, Baveno VI Recommendation on Avoidance of Screening Endoscopy in Cirrhotic Patients: Not Quite There Yet! *GE – Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2017;24(2):58-60. doi: 10.1159/000456092
- Urrunaga N, Rockey D. Portal Hypertensive Gastropathy and Colopathy. *Clin Liver Dis*. 2014;18(2):389-406. doi: 10.1016/j.cld.2014.01.008
- Mookerjee R, Stadlbauer V, Lidder S, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*. 2007;46(3):831-40. doi: 10.1002/hep.21737
- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310-24. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.024
- Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine M. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *J Hepatol*. 2016;65(5):1043-54. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.006
- Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(1):197-209. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.044
- Rodríguez-Roisin R, Krowka M. Hepatopulmonary Syndrome – A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. *New Engl J Med*. 2008;358(22):2378-87. doi: 10.1056/nejmra0707185
- Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108-16 [Maev IV, Abdurakhmanov DT, Andreev DN, Dicheva DT. Alcoholic liver disease: current state of the problem. *Therapeutic Archive*. 2014;86(4):108-16 (In Russ.)].

Поступила 22.05.2019