



УДК 616.36-004:616.381-003.217-08

ЛЕЧЕНИЕ АСЦИТА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Е.В. Гальперин, М.А. Курышева, Институт ФСБ России, г. Н. Новгород

Гальперин Евгений Вадимович – e-mail: egalperin@mail.ru

РАЗДЕЛ IV

Цирроз печени – самая частая причина асцита, составляющая 75% всех случаев асцита. Выведение натрия и воды достигается путем назначения пероральных диуретиков. Рекомендуемая начальная доза спиронолактона составляет 100–200 мг/сут. и фуросемида 40 мг/сут., а максимальная доза – 400 мг/сут. спиронолактона и 160 мг/сут. фуросемида. Лечение пациентов с рефрактерным асцитом включает терапевтический парацентез, трансъюгулярное портосистемное шунтирование и трансплантацию печени.

Ключевые слова: асцит, цирроз печени, рефрактерный асцит, терапевтический парацентез.

Cirrhosis is the most common cause of ascites and accounts for almost 75% of all cases. Enhancement of sodium excretion can be accomplished by usage of oral diuretics. The recommended initial dose is spironolactone 100-200 mg/d and furosemide 20-40 mg/d. usual maximum doses are 400 mg/d of spironolactone and 160 mg/d of furosemide. Treatment options for patients with refractory ascites are serial therapeutic paracentesis, transjugular intrahepatic stent-shunt (TIPS) and liver transplantation.

Key words: ascites, cirrhosis, refractory ascites, therapeutic paracentesis.

В течение следующих лет ожидается значительное повышение медико-социальной значимости болезней печени наравне с неизбежным увеличением частоты цирроза [1, 2]. У 60% больных циррозом печени в течение 10 лет формируется асцит, отражающий наличие портальной гипертензии [3, 4]. Развитие асцита считают неблагоприятным прогностическим признаком прогрессии цирроза, так как он связан с 50%-й смертностью в течение двух лет [5].

Рекомендации по диагностике и ведению пациентов с асцитом при циррозе печени приведены в статье с уровнем доказанности на основании клинических рекомендаций Американской ассоциации по исследованию заболеваний печени 2009 года [2], Всемирной организации гастроэнтерологов 2008 года [3], Международного клуба асцита 2003 года [5] и с учетом российских стандартов 2008, 2009 года [1, 4].

Асцит может возникнуть внезапно или развиваться постепенно в течение нескольких месяцев, когда происходит постепенное увеличение живота, появляются метеоризм, расширение вен передней стенки живота, одышка, плевральный выпот, гипопропротеинемические отеки.

Асцит у большинства (75%) пациентов обусловлен циррозом, у остальных – злокачественным новообразованием (10%), сердечной недостаточностью (3%), туберкулезом (2%), панкреатитом (1%) и другими редкими причинами [5], дифференциальный диагноз с которыми следует проводить с использованием ультразвукового исследования органов брюшной полости, эхокардиографии, обследования асцитической жидкости. Диагностический парацентез проводят у всех пациентов с цирротическим асцитом, направленных на госпитализацию (класс 1a; A). При первичном анализе асцитической жидкости предпочтительно использовать сывороточно-асцитический альбуминовый градиент вместо асцитического белка (класс 2b; B). Проводят микроскопическое и бактериологические исследования, определяют содержание нейтрофилов для исключения спонтанного бактериального перитонита (класс 2a; B). Содержание нейтрофилов >250 клеток/мм³ является критерием спонтанного бактериального перитонита при отсутствии перфораций или воспаления органов брюшной полости. Посев асцитической жидкости на гемокультуру проводят непосредственно у постели больного (класс 2a; B). При подозрении на панкреатит определяют активность асцитической амилазы (класс 4; C).

Неосложненный асцит – асцит, который не инфицирован и не сопровождается развитием гепаторенального синдрома. Основными направлениями лечения асцита являются: этиологическая терапия хронического гепатита; патогенетическое лечение портальной гипертензии, приведшей к развитию асцита: неселективными бета-адреноблокаторами, нитратами; ограничение натрия в диете до 2–5 мг/сут. (класс IIa; A); выведение натрия и воды диуретиками: спиронолактоном и фуросемидом (класс IIa; A); терапевтический парацентез – лечение первой линии для пациентов с объемным

или рефрактерным асцитом (класс 1a; A). После парацентеза <5 л неосложненного асцита проводят плазмозамещение синтетическими плазмозаместителями, при этом введение альбумина не требуется (класс 2b; B). Объемный парацентез лучше проводить одной манипуляцией с плазмозамещением сразу после окончания парацентеза; предпочтительно введение 8 г альбумина на литр выведенной асцитической жидкости (например, 100 мл 20% альбумина на 3 литра асцитической жидкости) (класс 1b; A).

Цель консервативной терапии асцита – выведение из организма накопившейся жидкости путем создания отрицательного баланса натрия, что достигается уменьшением приема натрия с пищей и увеличением его выведения с мочой. Суточный диурез и масса тела больного являются адекватными показателями эффективности лечения, которые нужно измерять ежедневно, так же, как и проводить взвешивание пациента и измерять окружность живота. Доза диуретика должна быть подобрана так, чтобы обеспечить снижение веса на 0,5 кг в сутки до исчезновения асцита. Лечение первой линии при асците – монотерапия спиронолактоном с повышением дозы от 100 мг/сут. до 400 мг/сут. Если монотерапия спиронолактоном не приводит к разрешению асцита, добавляют фуросемид в дозе до 160 мг/сут. с обязательным биохимическим и клиническим контролем (класс 1a; A). Эффект спиронолактона развивается через 48–72 часа, хороший диуретический эффект на дозе 150–300 мг достигается у 18 из 19 леченных больных (в сравнении с монотерапией фуросемидом в дозе 80–160 мг/сут., когда эффект был достигнут только у 11 из 21 больного) [5]. В комбинированной терапии стараются придерживать соотношение 5:2 (100 мг спиронолактона и 40 мг фуросемида; 200 мг спиронолактона и 80 мг фуросемида). При развитии осложнений при приеме спиронолактона (гиперкалиемия, гинекомастия, гирсутизм, импотенция) возможна его замена на эплеренон или канреонат – селективные антагонисты альдостероновых рецепторов, лишённые андроген- и эстроген-обусловленных нежелательных явлений. В случае малой эффективности фуросемида возможна его замена на торасемид 5–10 мг/сут. Проводятся исследования акваретиков для лечения асцита: селективных антагонистов V2-рецепторов вазопрессина (кониваптана, ликсиваптана, толваптана, сатаваптана), увеличивающими диурез путем осмотического выделения воды, а не экскреции натрия, и агонистов к-опиоидов (нираволин), ингибирующих выделение вазопрессина из нейрогипофиза.

После ликвидации асцита пациентам назначают поддерживающие дозы диуретиков для профилактики его рецидива.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II при лечении цирроза печени приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей по критериям Чайлда-Пью, положительно влияет на показатели портальной гемодинамики, снижает концентрацию профибротических факторов в сыворотке

крови, оказывая антифибротическое действие на звездчатые клетки [6]. Очень важным является предупреждение развития гиперактивации нейрогуморальных систем, которое развивается при назначении диуретиков без ингибиторов АПФ. В такой ситуации при отсутствии положительной динамики в лечении диуретиками назначение ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензина II значительно повышает эффективность проводимой диуретической терапии и позволяет предупредить развитие рефрактерного асцита.

Лечение осложненного асцита. К осложненному асциту относят спонтанный бактериальный перитонит, диуретикорезистентный асцит, гипонатриемию разведения и гепаторенальный синдром. Рефрактерный асцит – асцит, который не может быть устранен или ранний рецидив которого не может быть адекватно предотвращен лечением. Включает две подгруппы: а) асцит, резистентный к диуретикам: терапии спиронолактоном 400 мг/день и фуросемидом 160 мг/день в течение 1 недели на фоне диеты с ограничением поваренной соли менее 5 г/день; б) асцит, не контролируемый диуретиками: из-за развития вызванных диуретиками осложнений (гипонатриемия разведения, гипокалиемия, гепаторенальный синдром) применение их эффективных дозировок невозможно. Прежде чем поставить диагноз рефрактерного асцита, следует исключить избыточное употребление натрия с пищей, развитие спонтанного бактериального перитонита, скрытые желудочно-кишечные кровотечения, прием алкоголя, изменение дозы или прекращение приема рекомендуемых лекарств. У больных следует определить уровень альфа-фетопротеина для исключения гепатоцеллюлярной карциномы.

При появлении у больного с асцитом клинических признаков возможной инфекции (лихорадки, болей в животе, рвоты, диареи, пареза кишечника, энцефалопатии, почечной недостаточности) или в случае ухудшения клиники или лабораторных показателей необходимо выполнить бактериологическое исследование асцитической жидкости для диагностики спонтанного бактериального перитонита (высеивается *Escherichia coli*, реже *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus*). Пациентам назначают эмпирическую антибиотикотерапию (класс 1b; А). Цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим в/в 2,0 2–3 раза/сут. 5 дней или цефтриаксон в/в 1–2,0 3–4 раза/сут. 5 дней) – наиболее изучены при лечении спонтанного бактериального перитонита и наиболее эффективны (класс 1a; А). Альтернативой могут быть амоксилав 1,2 в/в 2 раза/сут. и ципрофлоксацин в/в 200 мг 2 раза/сут., назначаемые на 5–8 дней (класс 1a; В). Пациентам со спонтанным бактериальным перитонитом и признаками развития почечной недостаточности (гепаторенального синдрома) назначают альбумин 1,5 г/кг в первые шесть часов, после чего 1 г/кг на 3-й день (класс 2b; В). Пациенты, выжившие после одного эпизода спонтанного бактериального перитонита, должны получать постоянную профилактику норфлоксацином 400 мг/день внутрь или ципрофлоксацином 500 мг 1 раз в день (класс 1b; В).

У всех пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом следует рассматривать возможность направления на трансплантацию печени (класс 1c; В).

Для профилактики гепаторенального синдрома (функциональной почечной недостаточности) рекомендуют осторожное проведение диуретической терапии, при угрозе его развития – альбумин в сочетании с октреотидом или мидодрином (класс 1a; А).

При появлении у больного мышечной слабости, тремора, осиплости голоса, летаргии, угнетении сознания и снижении уровня натрия сыворотки <110–120 ммоль/л подозревают развитие гипонатриемии разведения. Для уменьшения отека клеток мозга вводят внутривенно альбумин. Чтобы предупредить развитие гипонатриемии разведения проводят мониторинг уровня натрия и определяют тактику ведения:

1. натрий сыворотки 126–135 ммоль/л, нормальный креатинин сыворотки. Продолжать лечение диуретиками под контролем электролитов. Не ограничивать употребление жидкости;

2. натрий сыворотки 121–125 ммоль/л, креатинин сыворотки повышен (>150 ммоль/л, или >120 ммоль/л и продолжает повышаться). Отменить диуретики и восполнить объем жидкости;

3. натрий сыворотки ≤120 ммоль/л. Отменить диуретики. Ведение таких пациентов сложное и противоречивое. По мнению авторов, большинству пациентов показано замещение объема жидкости коллоидами (гемациель, гелофузин, волювен) или физиологическим раствором, избегая при этом повышения натрия сыворотки >12 ммоль/л за 24 ч.

Для лечения рефрактерного асцита, требующего частых терапевтических парацентезов, или печеночного гидроторакса применяют трансъюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование (TIPS) (класс 1a; А) как этап подготовки к трансплантации печени (класс 1c; В).

Лечение больных с асцитом при циррозе печени является сложным процессом, требующим динамической оценки состояния пациента, мониторинга нежелательных лекарственных реакций, коррекции осложнений. Рациональная тактика ведения больного обеспечит оптимальное качество жизни и прогноз пациента, позволит подготовить его к TIPS и трансплантации печени.

Цель работы – изучение применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы – ингибитора АПФ беназеприла (лотензина) и антагониста ангиотензина II эпросартана (теветена) у пациентов с асцитом при циррозе печени для оптимизации терапии: усиления эффектов диуретиков со снижением их побочного действия, уменьшения портальной гипертензии.

Материалы и методы

Обследовано 60 пациентов в возрасте 28–65 лет с циррозом печени класса В по Чайльд-Пью (этиология: вирусные – 14%, алкогольные – 52%, неалкогольная жировая болезнь печени – 8%, смешанного генеза – 26%), у которых в госпитальном периоде наблюдения оценивались измене-

ния клинико-лабораторных показателей и проводилась комплексная ультразвуковая оценка регионарного кровотока сосудов печени и селезенки аппаратом «Aloka» 1200 SSD (Япония). Пациентов, имеющих гиподинамический тип гемодинамики, в исследование не включали. Пациенты 1-й группы (20 человек – контрольная группа) получали стандартную терапию цирроза класса В, пациенты 2-й группы (20 человек) дополнительно к стандартной терапии принимали бенaze-прил 10 мг/сут., пациенты 3-й группы (20 человек) – эпросар-тан в дозе 400 мг на фоне стандартной терапии в течение месяца наблюдения.

Результаты исследования. Сонографические изменения печеночного кровотока у пациентов всех групп до лечения характеризовались расширением площади сечения воротной и селезеночной вен с уменьшением линейной и повышением объемной скорости кровотока в них. Установлено, что беназеприл и эпросартан практически в одинаковой степени приводили к улучшению регионарного кровотока сосудов печени и селезенки: к уменьшению площади сечения воротной вены в среднем на 1,2 мм ($p<0,05$), к уменьшению площади сечения селезеночной вены в среднем на 0,2 мм ($p<0,05$). Параллельно отмечено увеличение линейной скорости кровотока в воротной вене в среднем на 2,7 см/с ($p<0,05$) и в селезеночной вене в среднем на 3,2 см/с ($p<0,05$); снижение объемной скорости кровотока в воротной вене в среднем на 313 мл/мин. ($p<0,05$) и в селезеночной вене в среднем на 115 мл/мин. ($p<0,05$); исчезновение

асцита. У пациентов 1-й группы наблюдалась тенденция к снижению портальной гипертензии, но изменения были разнонаправленными и статистически не значимыми по сравнению со 2-й и 3-й группами. Установлено, что включение в комплексную терапию асцита блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (пациенты 2-й и 3-й групп) по сравнению с контрольной группой привело за счет синергизма действия с диуретиками и уменьшения портальной гипертензии к более быстрому клиническому (в среднем на 5–8 дней) улучшению пациентов – переходу в класс А цирроза печени, без развития электролитных нарушений.

Таким образом, назначение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II у больных циррозом печени без гиподинамического варианта кровообращения позволяет повысить эффективность и безопасность лечения асцита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология. Клинические рекомендации. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 208 с.
2. Runyon B. A. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. Hepatology. 2009. V. 49. № 6. P. 2088–2106.
3. World Gastroenterology Organisation practice guideline: Condition: Management of Ascites Complicating Cirrhosis in Adults. 2008. 12 p.
4. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. В.Т. Ивашкина и Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 704 с.
5. Moore K. P., Wong F. L., Gines P. et al. The Management of Ascites in Cirrhosis: Report on the Consensus Conference of the International Ascites Club. Hepatology. 2003. V. 38. № 1. P. 258–266.
6. Алексеева О.П., Курышева М.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II в клинике внутренних болезней: Монография. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2004. 136 с.