



Профилактика и лечение некоторых осложнений при циррозе печени

И.Г. Бакулин^{1,2}, Е.В. Винницкая¹

Адрес для переписки: Игорь Геннадьевич Бакулин, igbakulin@yandex.ru

¹Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Московский клинический научно-практический центр

²Московский государственный университет пищевых производств, Медицинский институт усовершенствования врачей

В статье приводятся методы оценки функциональных резервов печени и прогноза выживаемости при циррозе печени. Кроме того, обсуждаются возможности диагностики, профилактики и лечения (терапевтические, эндоскопические, хирургические) таких осложнений этого заболевания, как кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, гепаторенальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит. Отмечается, что от эффективности мероприятий по профилактике и лечению осложнений зависит продолжительность и качество жизни больных циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени, гепаторенальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит, варикозное расширение вен пищевода, портальная гипертензия, гепатодепрессия, эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен пищевода, трансъюгулярное внутривенечное шунтирование

Введение

Лечение больных циррозом печени остается одной из ключевых проблем современной медицины в целом и гастроэнтерологии и гепатологии в частности. Это связано, во-первых, с высокой частотой госпитализации таких больных. По данным Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, в 2011–2013 гг. число пациентов с циррозом печени в среднем составило 44–51% от общего числа пациентов, пролеченных в отделении хронических заболеваний печени (табл. 1). Во-вторых, для

цирроза печени характерны быстрая инвалидизация и высокая смертность (по разным данным, уровень смертности в течение 5 лет после постановки диагноза составляет от 45 до 86%). В-третьих, следует учитывать недостаточный на сегодняшний день объем трансплантаций печени в России – до 100 в год при потребности в несколько тысяч подобных вмешательств.

Быстрая инвалидизация и высокая смертность в результате развития осложнений цирроза печени, отсутствие альтернативных трансплантации печени

консервативных методов лечения пациентов, находящихся в терминальной стадии заболевания, диктуют необходимость разработки новых подходов к терапии. В мире сегодня активно ведутся поиски альтернативных методов лечения в двух направлениях. Первое – создание генно-инженерных препаратов, активно влияющих на структурные изменения печени при циррозе. Второе – использование стволовых клеток крови и клеток-предшественников клеток печени, позволяющих восстановить поврежденные при цирротической трансформации функции печени. Кроме того, продолжают исследования по изучению антифибротических свойств известных противовирусных препаратов (аналоги нуклеоти(зи)дов, интерфероны) и гепатопротекторов, по поиску новых антифибротических агентов.

У больных циррозом печени необходимо уточнять функциональные резервы печени и прогноз выживаемости, чтобы своевременно выявлять тех, кто нуждается в трансплантации [1]. Кроме того, оценка прогностических факторов как исходно, так и в динамике позволяет проанализировать эффективность проводимых лечебно-профилактических методов.



тических мероприятий. Степень тяжести цирроза печени в зависимости от печеночно-клеточной недостаточности можно определить по классификации Чайлда – Пью (Child – Pugh) (табл. 2). Для оценки риска летального исхода у пациентов с алкогольным гепатитом обычно применяется индекс Маддрей (Maddrey's Discriminant Function, DF, – дискриминантная функция Маддрей) [2]. Индекс Маддрей рассчитывается по формуле: $DF = 4,6 \times (\text{разность показателей протромбинового времени у больного и в контроле}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мг\%)}$. Индекс Маддрей, превышающий 32 ($DF > 32$), указывает на 30–50%-ную вероятность летального исхода в течение ближайшего месяца. Шкала оценки тяжести пациентов с заболеваниями печени MELD (Model for end-stage liver disease) позволяет уточнить жизненный прогноз пациентов с циррозом печени с использованием формулы: $R = 0,957 \times \text{Log (креатинин мг/дл)} + 0,378 \times \text{Log (билирубин мг/дл)} + 1,120 \times \text{Log (международное нормализованное отношение)} + 0,643$. Жизненный прогноз пациентов со значением индекса MELD > 18 оценивается как неблагоприятный. При MELD > 11 вероятность смертельного исхода в течение 30 дней составляет 22% [3]. Главной причиной смерти при циррозе печени являются осложнения, основными среди которых следует считать кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода как проявление портальной гипертензии, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром, печеночную недостаточность и портосистемную энцефалопатию. Учитывая недостаточное количество операций по трансплантации печени в России и пока еще отсутствие фармакоагентов для лечения собственно цирроза и фиброза печени, чрезвычайно актуальность приобретают мероприятия по профилактике и лечению осложнений при циррозе пече-

Состав больных, выписанных из отделения хронических заболеваний печени с диагнозом цирроза печени за 2011–2013 гг.

	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Всего пациентов, пролеченных за год, абс.	879	854	953
Больных циррозом печени, абс. (%), из них	372 (42,3)	406 (47,54)	415 (43,5)
■ циррозом вирусной этиологии	31 (8,3)	34 (8,4)	56 (13,5)
■ циррозом алкогольно-вирусной этиологии	42 (11,3)	57 (14,0)	56 (13,5)
■ циррозом алкогольной этиологии	225 (60,5)	229 (56,4)	216 (52,0)
■ циррозом неуточненной этиологии	22 (5,9)	20 (4,9)	15 (3,6)
■ первичным билиарным циррозом	52 (14,0)	66 (16,3)	72 (17,4)

Таблица 2. Классификация циррозов печени по Чайлду – Пью*

Количество баллов	Билирубин мг/% (мкмоль/л)	Альбумин г/%	Протромбиновое время, с, протромбиновый индекс	Печеночная энцефалопатия, стадия	Асцит
1	< 2 (<35)	> 3,5	1–4 (80–60)	Нет	Нет
2	2-3 (35-50)	2,8–3,5	4–6 (60–40)	I–II	Эпизодический
3	> 3 (>50)	< 2,8	> 6 (< 40)	III–IV	Рефрактерный

* Классы по Чайлду – Пью: А – 5–6 баллов, В – 7–9, баллов, С ≥ 9 баллов.

Таблица 3. Классификация варикозно-расширенных вен пищевода по К.Ж. Raquet (1983 г.)

Степень варикозного расширения вен пищевода	Описание
I	Единичные эктазии вен диаметром до 4 мм, которые не определяются рентгенологически
II	Единичные стволы диаметром до 8 мм, преимущественно в нижней трети, выступающие в просвет менее 1/3 просвета пищевода, отсутствие признаков истончения эпителия на венах
III	Столбы варикозно-расширенных вен пищевода диаметром более 8 мм и сужающих просвет пищевода более чем на 1/3, на поверхности которых отмечаются единичные «красные маркеры» или ангиэктазии
IV	Просвет пищевода полностью выполнен варикозными узлами даже при максимальной инсuffляции воздухом с наличием на поверхности эрозий и/или ангиэктазий

Таблица 4. Значения индекса, предложенного Североитальянским эндоскопическим клубом (NIEC)

Показатель	Группы	Баллы
Класс цирроза печени по Чайлду – Пью	A	6,5
	B	13,0
	C	19,5
Размер варикозных узлов	Мелкие	8,7
	Средние	13,0
	Большие	17,4
«Красные пятна»	Отсутствуют	3,2
	Несколько	6,4
	Умеренно	9,6
	Значительно	12,8

Примечание. NIEC (North Italian Endoscopic Club) – Североитальянский эндоскопический клуб.



Таблица 5. Риск кровотечения в зависимости от величины индекса NIEC в течение 1 года

Показатель	Группы риска					
	1	2	3	4	5	6
Индекс NIEC	< 20	20–25	25–30	30–35	35–40	> 40
Вероятность кровотечений в течение года, %	1,6	11	15	23	38	70

Таблица 6. Методы остановки кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода

Методы	Описание
Терапевтические	Октреотид/соматостатин Вазопрессин + нитроглицерин Терлипрессин
Эндоскопические	Склеротерапия Лигирование
Хирургические	Шунтирование Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (черезвнутриаремный, внутрипеченочный, воротно-системный шунт) Балонная тампонада



Примечание. HVPG (hepatic venous pressure gradient) – градиент давления в печеночной вене.

Рис. 1. Алгоритм лечебно-профилактических мероприятий при остром кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени

ни. От эффективности применяемых мер зависит продолжительность жизни больных.

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода

Наиболее распространенным осложнением синдрома портальной гипертензии является варикозное расширение вен пищевода и желудка, которое во многих случаях может сопровождаться кровотечением и приводить к смерти больного. Варикозное расширение вен пищевода и желудка обусловлено образованием портокавальных анастомозов, направленных на декомпрессию воротной системы [4]. Среди портосистемных коллатералей пищеводные имеют наибольшую клиническую значимость из-за их склонности к кровотечениям – примерно в 1/3 случаев [5]. Существует множество классификаций варикозного расширения вен пищевода, которые учитывают расположение и диаметр венозных стволов, наличие деструкции сосудистой стенки. Однако самой распространенной является классификация, предложенная К.Ж. Raquet (1983) (табл. 3) [6]. От степени варикозного расширения вен пищевода по классификации К.Ж. Raquet зависит дальнейшая тактика ведения больного. Так, при I и II степени в отсутствие «красных маркеров» рекомендуется постоянный прием неселективных бета-блокаторов и/или карведилола (альфа-1- и бета-блокатор), а также проведение диагностической эзофагогастроскопии 1 раз в 6 месяцев. При III и IV степени помимо консервативной терапии показана эндоскопическая (чаще всего эндоскопическое лигирование варикозного расширения вен пищевода), а в ряде случаев – трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование в связи с высоким риском развития кровотечения.

Любопытным представляется алгоритм по оценке прогноза риска кровотечения на основании индекса, предложенного Североитальянским эндоскопическим



клубом (North Italian Endoscopic Club, NIEC) (1988) (табл. 4, 5). Существует несколько методов (терапевтический, эндоскопический, хирургический) остановки кровотечения, каждый из которых имеет свои показания и точки приложения (табл. 6).

В одном из последних консенсусов по портальной гипертензии (2010) представлены основные подходы к диагностике, прогнозированию исходов, лечебно-профилактическим мероприятиям (терапевтические, эндоскопические, хирургические) [7]. За последние несколько лет указанные стандарты претерпели некоторые изменения, ряд положений получил подтверждение с позиции доказательной медицины (рис. 1).

В настоящее время оказание помощи больным циррозом печени при остром кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода необходимо начинать с назначения вазоактивных препаратов. Препаратом выбора является терлипрессин (Реместип, Ферринг).

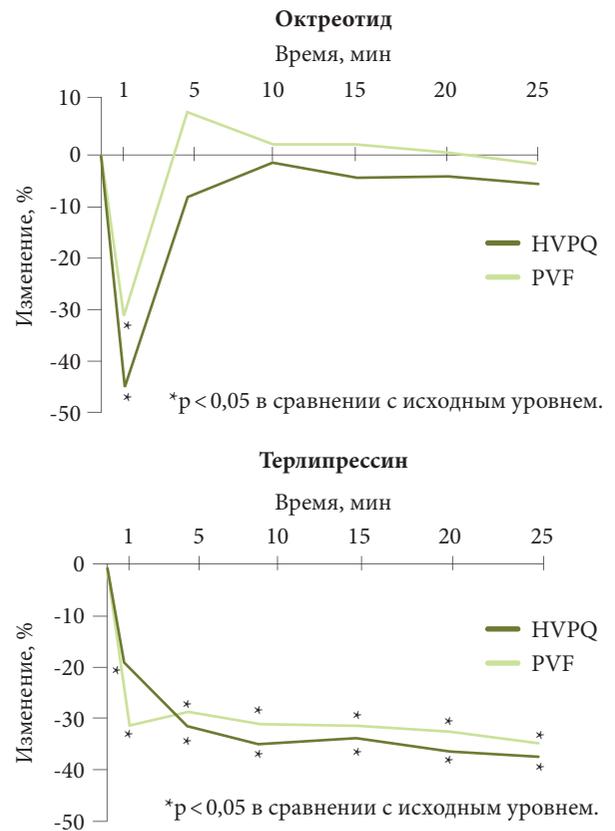
При остром кровотечении рекомендуется внутривенное струйное введение препарата в дозе 1,0 мг (10 мл) с интервалом 4–6 часов до остановки кровотечения. В последующие 3–5 дней введение препарата продолжается, он отменяется при отсутствии кровотечения в течение 24–48 часов. Кроме того, необходимо отметить возможность внутривенного введения терлипрессина, что позволяет применять его на этапе догоспитальной медицинской помощи.

Накоплена достаточная доказательная база применения терлипрессина при развитии острого кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени. Терлипрессин в таких случаях не только быстро останавливает кровотечение, но и, что более важно, снижает смертность. Так, было показано, что уже через 5 минут после внутривенного струйного введения 2 мг терлипрессина достоверно (на 30%)

снижаются градиент венозного давления в печени (hepatic venous pressure gradient, HVPG) и кровоток в воротной вене (portal venous flow, PVF). При этом указанный эффект терлипрессина сохраняется длительно в отличие от такового октреотида, который снижает HVPG уже через 1 минуту на 45% [8], однако через 5 минут показатели HVPG практически возвращаются к исходным значениям (рис. 2).

Кроме того, в плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что применение терлипрессина позволяет остановить кровотечение при варикозном расширении вен пищевода в течение 12 часов у 70% больных циррозом печени. Коэффициент выживаемости через 1 месяц после острого кровотечения при варикозном расширении вен пищевода по сравнению с группой плацебо был достоверно выше – 90 и 62% соответственно [9]. Наряду с назначением вазоактивных препаратов с первых дней рекомендуется проводить антибактериальную терапию для профилактики портосистемной энцефалопатии.

Следующий этап медицинской помощи, который часто совпадает с поступлением пациента в стационар, – эндоскопическое исследование. Во время данного исследования не только делается общее заключение (например, состояние после кровотечения при варикозном расширении вен пищевода, картина состоявшегося кровотечения из язвы желудка и т.д.), но и, что имеет значение для определения последующей тактики лечения, уточняется степень варикозного расширения вен пищевода. Если есть возможность, выполняется эндолигирование варикозного расширения вен пищевода. Далее следует динамическое наблюдение, лабораторно-инструментальное обследование, в ходе которого оцениваются предикторы неблагоприятного прогноза контроля за кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода: степень тяжести цирроза печени



Примечание. HVPG (Hepatic venous pressure gradient) – градиент давления в печеночной вене. PVF (Portal venous flow) – кровоток в воротной вене.

Рис. 2. Влияние октреотида и терлипрессина на градиент венозного давления в печени (HVPG) и кровоток в воротной вене (PVF)

(класс по Чайлду – Пью), количество баллов по шкале MELD, при возможности определяется HVPG (табл. 7).

Факторами, приводящими к развитию кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени, являются:

- градиент давления между давлением в воротной и давлением в печеночных венах: минимальный уровень, при котором возможно кровотечение, составляет 12 мм рт. ст.;
- размеры варикозного узла: чем они больше, тем выше риск кровотечения;
- наличие деструкции сосудистой стенки варикозно-расширенного венозного ствола и/или расширение интра- и субэпителиальных вен («красные маркеры»).



Таблица 7. Предикторы неблагоприятного прогноза контроля за кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода

Неблагоприятный прогноз	Предикторы
Повторное кровотечение в течение 5 суток (уровень доказательности 2B; B)	HVPG > 20 мм рт. ст. Печеночная недостаточность (класс C по Чайлду – Пью) Активное кровотечение во время эзофагогастродуоденоскопии
Летальность в течение 6 недель (уровень доказательности 2B; B)	Печеночная недостаточность (класс C по Чайлду – Пью) MELD ≥ 18 баллов

Примечание. HVPG (hepatic venous pressure gradient) – градиент венозного давления. MELD (model for end-stage liver disease) – шкала оценки тяжести пациентов с заболеваниями печени.

При дальнейшем наблюдении за пациентом и положительной динамике проводится консервативная терапия, а в случае продолжающегося кровотечения или при показателях HVPG > 20 мм рт. ст. рекомендуется выполнять трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование ввиду высокого риска повторного кровотечения (табл. 7). При рецидиве кровотечения показано хирургическое лечение (трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование).

В последние годы получена доказательная база достоверно лучшего прогноза выживаемости при проведении трансъюгулярного внутрипеченочного шунтирования в комбинации с эндолигированием варикозно-расширенных вен пищевода в ранние сроки по сравнению с эндолигированием и консервативной терапией – 86 и 50% соответственно.

Гепаторенальный синдром

Еще одним грозным осложнением цирроза печени, которое может приводить к летальному исходу, является гепаторенальный синдром. Что касается темпов и распространенности гепаторенального синдрома, он развивается примерно в 18 и 39% случаев в течение 1 года и 5 лет после выявления асцита у больного циррозом печени. Кроме того, смертность больных с гепаторенальным синдромом через 12 дней достигает 50%, а через 3 месяца – почти 90%. Средняя продолжительность жизни после

диагностики составляет несколько недель.

По своей сути гепаторенальный синдром – это острая почечная недостаточность преренального типа, вызванная выраженной почечной вазоконстрикцией у больных с хроническими заболеваниями печени, тяжелой печеночной недостаточностью и портальной гипертензией.

В настоящее время подходы к ведению пациентов с гепаторенальным синдромом 1-го типа отработаны, что нашло отражение в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2010 г. [10]. Перечислим основные положения при лечении пациентов с гепаторенальным синдромом 1-го типа.

1. Отмена диуретиков (уровень доказательности A1).
2. Применение бета-блокаторов. В настоящее время нет убедительных данных о преимуществах как в случае продолжения применения препаратов указанной группы для профилактики кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, так и при их отмене (уровень доказательности C1).
3. Применение объемного парацетеза. Целесообразно только при напряженном асците для снижения дискомфорта (уровень доказательности B1).
4. Медикаментозная терапия. Терлипрессин в комбинации с альбумином следует считать препаратами первой линии.

Альтернативное направление – назначение комбинации октреотида и норадреналина (или мидодрина).

5. Трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование. Данные по применению трансъюгулярного внутрипеченочного шунтирования ограничены из-за частых противопоказаний у больных циррозом печени и гепаторенальным синдромом. При этом представлены данные об эффективности по улучшению функции почек и контролю за асцитом при гепаторенальном синдроме 2-го типа.
6. Заместительная терапия. При гепаторенальном синдроме 1-го типа могут использоваться гемодиализ или продленная гемофильтрация. Однако до настоящего времени не представлено данных о сравнительной эффективности медикаментозных и заместительных методов лечения.
7. Трансплантация печени. Считается методом выбора при гепаторенальном синдроме 1-го и 2-го типа (выживаемость составляет примерно 65%).
Что касается лекарственной терапии, в последние годы получена доказательная база достоверно лучшего долгосрочного прогноза выживаемости на фоне приема терлипрессина. Так, в 2013 г. был опубликован метаанализ, включавший 8 исследований (n = 377) влияния терлипрессина на выживаемость при гепаторенальном синдроме [11]. Было показано, что применение терлипрессина достоверно снижает летальность у пациентов с гепаторенальным синдромом на 15%, а в долгосрочном периоде (в течение 3 месяцев) – на 9%. Кроме того, длительное использование низких доз терлипрессина (менее 4 мг/сут) в комбинации с альбумином приводит к увеличению показателя выживаемости у таких пациентов. Терлипрессин рекомендуется назначать в дозе 1–2 мг (каждые 4–6 часов) внутривенно струйно. При этом лечение должно



продолжаться до тех пор, пока не нормализуется уровень креатинина в плазме (менее 130 мкмоль/л), на что в среднем требуется 10 дней. Если креатинин не снижается более чем на 25% в течение 3 дней, введение терлипессина прекращается.

Терлипессин противопоказан при ишемической болезни сердца. Необходимо следить за состоянием пациентов, получающих терлипессин, на предмет развития аритмий или признаков ишемии внутренних органов. Рецидивы гепаторенального синдрома 1-го типа после отмены терлипессина достаточно редки, в то же время его повторное назначение является эффективным (уровень доказательности A1).

При изучении эффектов терлипессина при гепаторенальном синдроме 1-го типа P. Solanki и соавт. (2003) показали, что в группе с терлипессином частота разрешения гепаторенального синдрома 1-го типа была достоверно выше по сравнению с плацебо и составила 42 и 0% соответственно ($p < 0,05$) [12].

Большой интерес представляет использование терлипессина в комбинации с альбумином. Как было показано в работе J. Uris и соавт. (2000), комбинированное применение терлипессина и альбумина в течение 9 суток при гепаторенальном синдроме 1-го типа улучшает почечную функцию (достоверно снижает уровень креатинина сыворотки крови в 3 раза, $p < 0,0001$), улучшает гемодинамические показатели (достоверно повышает уровень артериального давления), приводит к разрешению гепаторенального синдрома у 78% пациентов, подавляет активность сосудосуживающих систем [13]. Недавнее проспективное исследование с участием 18 больных с гепаторенальным синдромом подтвердило эффективность применения терлипессина в сочетании с альбумином у больных декомпенсированным циррозом печени, гепаторенальным синдромом и сепсисом [14].

Бактериальные инфекции

Этиология и клинические проявления спонтанного бактериального перитонита

Спонтанный бактериальный перитонит – тяжелое полиэтиологическое осложнение декомпенсированного цирроза печени, развивающееся в результате транслокации кишечной флоры на фоне избыточного бактериального роста, сопровождающееся воспалением брюшины, контаминацией асцитической жидкости, синдромом системной воспалительной реакции с последующим развитием сепсиса и полиорганной недостаточности [15]. Основным патогенетическим механизмом спонтанного бактериального перитонита считается транслокация бактерий из просвета кишечника в регионарные лимфоузлы, лимфу и кровотоки. Кроме того, в развитии спонтанного бактериального перитонита большую роль играют такие факторы, как портальная и внутрибрюшная гипертензия, избыточный бактериальный рост в просвете тонкой кишки, повышение проницаемости кишечной стенки, замедление кишечного транзи-

та, снижение местного иммунного ответа, нарушение фагоцитарной активности ретикуло-эндотелиальной системы печени и снижение защитных свойств асцитической жидкости.

Спонтанный бактериальный перитонит характеризуется высокой смертностью, поздней выявляемостью и остается до настоящего времени часто встречающимся, но редко диагностируемым осложнением цирроза печени [16]. Клиническая картина спонтанного бактериального перитонита, как правило, смазана. Основными симптомами являются разлитая абдоминальная боль различной интенсивности, лихорадка, рвота, диарея, признаки пареза кишечника, в ряде случаев отмечают быстро нарастающую печеночную энцефалопатию и гепаторенальный синдром.

У многих больных заболевание проявляется синдромом системной воспалительной реакции, который диагностируется при наличии по крайней мере 2 из 4 клинико-лабораторных параметров:

- 1) температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$;
- 2) частота сердечных сокращений > 90 уд/мин;

Таблица 8. Диагностические критерии спонтанного бактериального перитонита

Лихорадка – $37-38^{\circ}\text{C}$
Лейкоцитоз $> 12,0 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево
Тахикардия – частота сердечных сокращений > 90 уд/мин
Одышка – частота дыхательных движений > 20 уд/мин
Абдоминальные боли (при пальпации или самостоятельные)
Диспепсические явления (тошнота, рвота)
Нарастание энцефалопатии
Гепаторенальный синдром
Диарея
Полиморфно-ядерные лейкоциты в асцитической жидкости $> 250/\text{мм}^3$
Уровень С-реактивного белка в асцитической жидкости $> 5,0$ г/л
Выявление микроорганизмов классическим микробиологическим методом
В или С класс цирроза печени по Чайлду – Пью
Акустическая неоднородность (взвесь, нити фибрина)
Повышение уровня цитокинов в сыворотке крови и асцитической жидкости

гастроэнтерология



- 3) частота дыхательных движений > 20 дыхательных движений в минуту или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст.;
- 4) лейкоциты периферической крови > $12 \times 10^9/\text{л}$ или < $4 \times 10^9/\text{л}$ или число палочкоядерных форм > 10 [10, 15, 16].

Разработаны диагностические критерии, включение которых в алгоритм обследования позволяет значительно чаще выявлять спонтанный бактериальный перитонит (табл. 8). Частота выявления спонтанного бактериального перитонита с помощью данных критериев составила 21% по сравнению с 10%, когда учитывались только классические признаки проявления спонтанного бактериального перитонита [12, 17].

Антибиотикотерапия

В соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита (International Ascetic Club, IAC) 2000 г. до получения результатов посева асцитической жидкости всем больным при превышении числа нейтрофилов более $250 \text{ кл}/\text{мм}^3$ рекомендуется проводить эмпирическую антибактериальную терапию [17]. С этой целью используются цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефепим) [16]. Цефотаксим, наиболее изученный и часто применяемый препарат из этой группы, назначается каждые 12 часов в течение 5 дней внутривенно, минимальная разовая доза – 2 г [18].

В настоящее время выбор антимикробных препаратов первой линии терапии – процесс сложный и неоднозначный. Это связано с ростом резистентности микроорганизмов к антибиотикам, продолжительностью жизни тяжелых больных. Итальянские ученые во главе с S. Angeloni провели ряд исследований эффективности схем терапии спонтанного бактериального перитонита, рекомендованных IAC. Лечение цефотаксимом 32 больных

с классическими проявлениями спонтанного бактериального перитонита было успешным в 59% случаев. Остальным пациентам пришлось через 48 часов сменить антибиотик, что привело к разрешению инфекции в 87% случаев. Анализируя эффективность цефотаксима в группе больных спонтанным бактериальным перитонитом, в которой удалось получить рост бактериальной культуры, авторы получили хороший результат только в 44% случаев. Такую низкую эффективность авторы связывают с резистентностью микроорганизмов к данному антибиотику. Учеными был сделан вывод о необходимости поиска и других антибиотиков первой линии в лечении спонтанного бактериального перитонита [19].

Большим неосложненным спонтанным бактериальным перитонитом (при отсутствии шока, гастроинтестинального кровотечения, выраженной печеночной энцефалопатии или повышении сывороточного креатинина), не получавшим ранее профилактически фторхинолоны, может быть рекомендован офлоксацин внутрь в дозе не менее 400 мг каждые 12 часов. По мнению турецких исследователей Измирского университета, внутривенное введение в течение 2 дней каждые 12 часов по 200 мг офлоксацина с последующим переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки в течение еще 5 дней эффективнее внутривенного введения цефотаксима по 1,0 г каждые 12 часов в течение 7 дней [18]. I. Tuncer и соавт. считают, что ципрофлоксацин по 500 мг каждые 12 часов перорально не уступает цефотаксиму и цефтриаксону и даже превосходит их по эффективности в лечении спонтанного бактериального перитонита [20, 21]. Аминогликозиды при спонтанном бактериальном перитоните применять не рекомендуется в связи с более низкой эффективностью и высокой нефротоксичностью [17].

В соответствии с рекомендациями IAC эффективность прове-

дения адекватной антибактериальной терапии достигает 90% и оценивается по снижению содержания нейтрофилов в асцитической жидкости менее 250 клеток/мл, исчезновению местных и системных проявлений инфекции. Оптимальным критерием эффективности считается снижение числа нейтрофилов в асцитической жидкости через двое суток от начала антибактериальной терапии по сравнению с исходными показателями [17]. В этой связи в ходе терапии рекомендуется проводить хотя бы один повторный парацентез через 48 часов от начала терапии.

Критериями неэффективности считается ухудшение состояния в течение первых часов антибактериальной терапии, а также снижение числа нейтрофилов в асцитической жидкости менее чем на 25%. При отсутствии результата рекомендуется смена антибиотика с учетом чувствительности микрофлоры или эмпирически.

Применение альбумина

Парацентез с возмещением объема плазмы альбумином часто применяется при лечении рефрактерных асцитов. Эффективность и безопасность этой методики у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом остаются спорными. С.Н. Choi и соавт. (2005) провели исследование эффективности внутривенного введения альбумина больным со спонтанным бактериальным перитонитом, развившимся на фоне цирроза печени. Когорта из 42 больных была рандомизирована на 2 группы: пациенты 1-й группы (n = 21) получали стандартную терапию, 2-й группы (n = 21) – альбумин и диуретики. Кроме того, всем пациентам была назначена стандартная терапия с использованием антибактериальных средств. Общие показатели выживаемости были низкими и составили 42,5 и 22,5% через 6 месяцев и 12 месяцев после лечения соответственно.



РЕМЕСТИП®

Терлипрессин

Спассти пациента стало легче!



- *Терапия первой линии пациентов с кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода и ЖКТ^{1,2}*
- *Доказанно снижает смертность в результате острых варикозных кровотечений^{1,2,3}*
- *Обладает ограниченным количеством побочных эффектов^{1,2,3}*

реклама

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

1) Levacher S et al, The Lancet, 1995, 25, 865-868.

2) Söderlund C et al, Scand J Gastro, 1990, 25, 622-630

3) Feu F, D'Amico G, Bosch J. The acute bleeding episode: advances in drug therapy. In: Arroyo V, Bosch J, Rodes J, (eds.). Treatment in hepatology. Masson, Barcelona 1995: 9-22.

FERRING

PHARMACEUTICALS

ООО ФЕРРИНГ ФАРМАСЕТИКАЛЗ
115054, Москва, Космодамианская наб., д.52,
стр. 4, б/ц «Риверсайд Тауэрз»
Тел.: (495) 287-03-43, факс: (495) 287-03-42
E-mail: info@ferring.ru, www.ferring.ru
П №013886/01-2002 GR/005/06/12



Авторы отметили, что обе схемы продемонстрировали одинаковую эффективность в лечении спонтанного бактериального перитонита. Тем не менее исследователи считают целесообразным применение большеобъемного парацентеза с замещающей внутривенной инфузией альбумина в комплексной терапии напряженного или рефрактерного асцита и общепринятой терапии асцита у пациентов с циррозом печени и спонтанным бактериальным перитонитом [18–22]. Рекомендуется проведение коротких курсов бактериальной терапии с последующим переходом на длительный прием пребиотиков (лактолузы).

Методы профилактики

Профилактику спонтанного бактериального перитонита рекомендуется проводить всем больным циррозом печени, осложненным асцитом и высоким риском развития тяжелых бактериальных инфекций, с применением фторхинолонов (норфлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин) 400 мг внутрь каждые 12 часов в течение не менее 7 дней. В качестве альтернативных схем предлагаются комбинации фторхинолонов (ципрофлоксацин или офлоксацин) в сочетании с амоксициллин/клавулановой кислотой. (Применение невсасывающихся антибиотиков (полусинтетические производные рифамицина – рифаксимин) целесообразно на более ранних этапах до появления резистентного асцита.)

В настоящее время фторхинолоны рассматриваются как важная самостоятельная группа химио-

терапевтических препаратов в составе класса хинолонов – ингибиторов ДНК-гиразы, которые характеризуются высокой клинической эффективностью, разнообразными показаниями к применению и представляют собой серьезную альтернативу бета-лактамам антибиотикам широкого спектра действия. Основными особенностями фторхинолонов являются высокая биодоступность при приеме внутрь, большой объем распределения, низкое связывание с сывороточными белками, хорошее проникновение в органы, ткани и клетки макроорганизма, длительная циркуляция в организме, элиминация почечными и внепочечными механизмами. Больные циррозом печени класса В и С по классификации Чайлда – Пью, перенесшие спонтанный бактериальный перитонит в анамнезе, относятся к группе риска повторного развития спонтанного бактериального перитонита. В настоящее время крупные рандомизированные исследования показали высокую эффективность непрерывной антибиотикопрофилактики у больных циррозом печени, перенесших спонтанный бактериальный перитонит. В соответствии с международными рекомендациями профилактика возвратного бактериального перитонита проводится непрерывно препаратами фторхинолонового ряда (норфлоксацин по 400 мг/сут). Появление резистентной микрофлоры в этом случае остается важной проблемой. В связи с низкой выживаемостью после первого эпизода спонтанного перитонита, которая

в течение первого года составляет 30–50%, а в течение второго года – всего 25–30%, рекомендуется рассматривать таких пациентов в качестве кандидатов на трансплантацию печени. Рандомизированные исследования эффективности норфлоксацина, проведенные J. Fernández и соавт., подтвердили его эффективность для профилактики спонтанного бактериального перитонита [23].

Исследование особенностей течения спонтанного бактериального перитонита, анализ множества разрозненных трудов по этому заболеванию, а также литературы по проблемам синдрома системной воспалительной реакции, синдрома полиорганной недостаточности, разрабатываемым иммунологами и специалистами по сепсисологии, позволяют:

- определить тесную взаимосвязь между спонтанным бактериальным перитонитом, синдромом системной воспалительной реакции, синдромом полиорганной недостаточности и сепсисом;
- рассматривать спонтанный бактериальный перитонит как один из этапов в эволюции сложного инфекционного процесса, вызванного, как правило, индигенной флорой и развивающегося у больных с декомпенсированным циррозом печени. Итогом этого процесса может стать сепсис, полиорганная недостаточность и гибель больного.

Все это подтверждает необходимость своевременной профилактики и лечения осложнений цирроза печени. ●

Литература

1. Бакулин И.Г. Актуальные вопросы противовирусной терапии хронических гепатитов В и С // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 3–9.
2. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. et al. Alcoholic liver disease // Hepatology. 2010. Vol. 51. № 1. P. 307–328.
3. Sheth M., Riggs M., Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis // BMC Gastroenterol. 2002. Vol. 2. № 2.
4. Лапшин А.В., Павлов Ч.С. Желудочно-кишечные кровотечения у больных циррозом печени // Лечение циррозов печени: методические рекомендации / под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2003. С. 40–48.
5. Жерлов Г.К., Рудая Н.С., Кошевой А.П. и др. Оптимизация прогноза и профилактики кровотечений из вари-



- козно расширенных вен пищевода // Хирургия. 2006. № 7. С. 27–33.
6. Paquet K.J. Endoscopic paravariceal injection sclerotherapy of the esophagus: indications, technique, complications, results of period of 14 years // *Gastrointest. Endosc.* 1993. Vol. 29. № 4. P. 310–315.
 7. DeFranchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 53. № 4. P. 762–768.
 8. Baik S.K., Jeong P.H., Ji S.W. et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 3. P. 631–635.
 9. D'Amico G., Bosch J., Feu F. The acute bleeding episode: advances in drug therapy // *Treatment in hepatology* / Ed. by V Arroyo, J Bosch, J Rodes. Barcelona: Barcelona, 1995. P. 9–22.
 10. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *J Hepatol.* 2010. Vol. 53. № 3. P. 397–417.
 11. Hiremath S.B., Srinivas L.D. Survival benefits of terlipressin and non-responder state in hepatorenal syndrome: a meta-analysis // *Indian J. Pharmacol.* 2013. Vol. 45. № 1. P. 54–60.
 12. Solanki P., Chawla A., Garg R. et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. Vol. 18. № 2. P. 152–156.
 13. Uriz J., Ginès P., Cárdenas A. et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome // *J. Hepatol.* 2000. Vol. 33. № 1. P. 43–48.
 14. Rodríguez E., Elia C., Solà E. et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis // *J. Hepatol.* 2014. [Epub. ahead of print].
 15. Винницкая Е.В. Спонтанный бактериальный перитонит. М.: Медпрактика-М, 2011.
 16. Conn H.O. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome // *Ann. Intern. Med.* 1964. Vol. 60. P. 568–580.
 17. Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В. Спонтанный бактериальный перитонит: проблемы патогенеза // *Терапевтический архив.* 2009. № 2. С. 83–87.
 18. Rimola A., García-Tsao G., Navasa M. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club // *J. Hepatol.* 2000. Vol. 32. № 1. P. 142–153.
 19. Taskiran B., Colakoğlu O., Sözmen B. et al. Comparison of cefotaxime and ofloxacin in treatment of spontaneous bacterial peritonitis // *Turk. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 15. № 1. P. 34–38.
 20. Angeloni S., Leboffe C., Parente A. et al. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. № 17. P. 2757–2762.
 21. Tuncer I., Topcu N., Durmus A. et al. Oral ciprofloxacin versus intravenous cefotaxime and ceftriaxone in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis // *Hepatogastroenterology.* 2003. Vol. 50. № 53. P. 1426–1430.
 22. Choi C.H., Ahn S.H., Kim D.Y. et al. Long-term clinical outcome of large volume paracentesis with intravenous albumin in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a randomized prospective study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 20. № 8. P. 1215–1222.
 23. Fernández J., Navasa M., Planas R. et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 133. № 3. P. 818–824.

Prophylaxis and treatment of some complications under liver cirrhosis

I.G. Bakulin^{1,2}, E.V. Vinnitskaya¹

¹ Central Research Institute of Gastroenterology of Moscow Public Health Department, Moscow Clinical Scientific and Practical Center

² Moscow State University of Food Production, Extension Course Medical Institute for Medical Practitioners

Contact person: Igor Gennadyevich Bakulin, igbakulin@yandex.ru

Methods for assessing hepatic functional reserve capacity and survival prediction under liver cirrhosis are described. In addition, opportunities to perform diagnostics, prophylaxis and treatment (therapeutic, endoscopic, surgical) of liver cirrhosis complicated by bleeding from esophageal varices, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis are discussed. It is noted that both lifespan and quality of life for patients with liver cirrhosis depend on efficacy of measures aimed at providing prophylaxis and treatment of associated complications.

Key words: liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis, esophageal varicose veins dilatation, portal hypertension, hepatodepression, endoscopic ligation of esophageal varices, transjugular intrahepatic shunt

гастроэнтерология