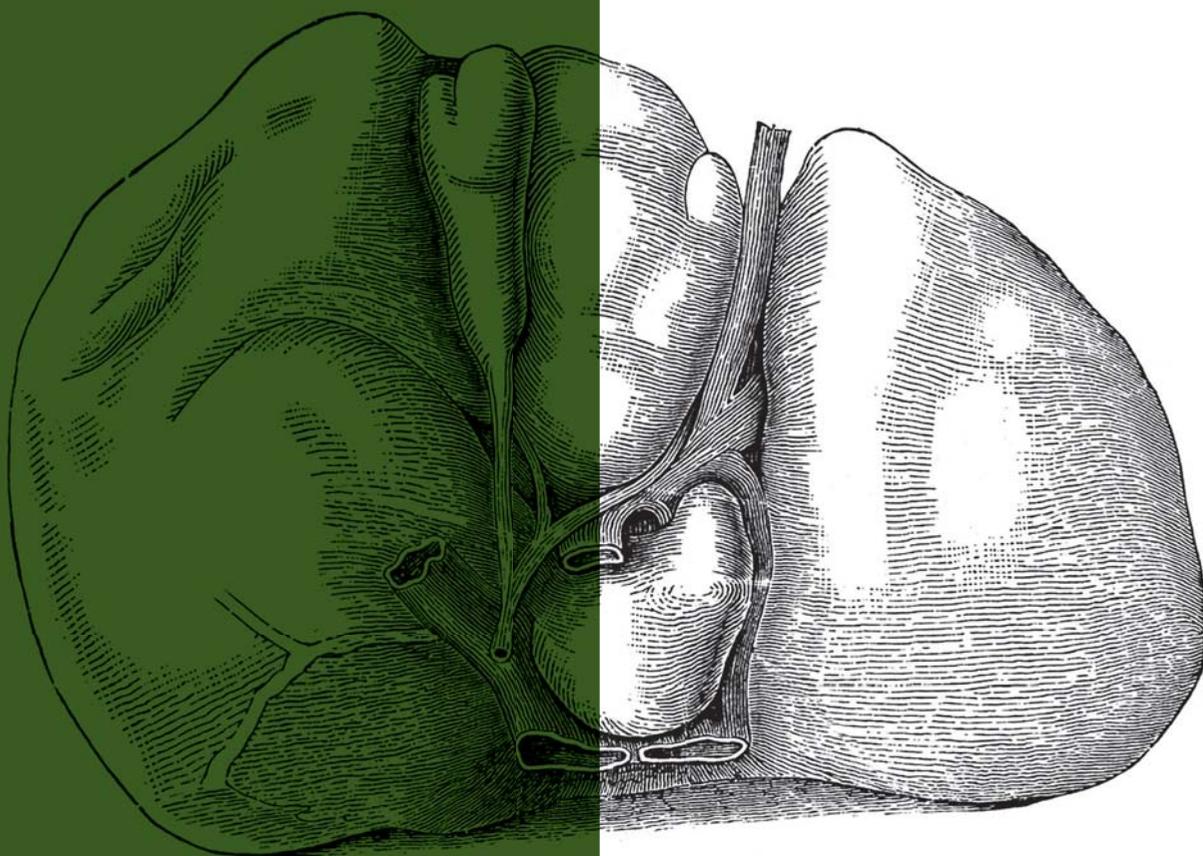


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

гастроэнтерология, 2014



№

43

**Спецвыпуск**  
Гепатология

# Гепат-Мерц®

умный препарат  
двойного действия  
для лечения печени



- ✓ быстро освобождает от ТОКСИНОВ
- ✓ восстанавливает активность клеток печени



реклама



ООО «Мерц Фарма» -  
123317, г. Москва  
Пресненская  
набережная, д. 10  
Тел: (495) 653 8 555  
Факс: (495) 653 8 554  
[www.merz.ru](http://www.merz.ru)



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



21-я  
Международная  
специализированная  
выставка



# аптека

МОСКВА

2014

8-11  
ДЕКАБРЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ  
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Москва  
ЦВК «Экспоцентр»  
павильон № 7

16+

- лекарственные средства • изделия медицинского назначения • средства гигиены
- гомеопатия • фитотерапия • лечебная косметика • фармацевтические ингредиенты и сырье • диагностические тест-системы, химические реактивы, лабораторная диагностика • оборудование для контрольно-аналитических лабораторий, фармацевтических предприятий и аптек • биологически активные и пищевые добавки, натурпродукты • детское питание, товары для детей и новорожденных • минеральные воды: лечебные, столовые • медицинская техника • медицинская одежда и обувь, лечебный трикотаж, ортопедические изделия • мебель и оборудование для аптек • информационные технологии и услуги в фармацевтике • автоматизация и роботизация аптек и аптечных складов
- фармацевтическая и медицинская упаковка • ветеринария • стоматология



ОРГАНИЗАТОР:

МОСКВА РОССИЯ

ЕВРОЭКСПО



VIENNA AUSTRIA

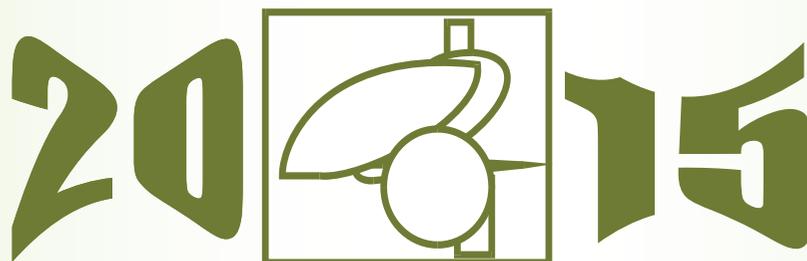
EUROEXPO

Exhibitions and Congress Development GmbH

[www.aptekaexpo.ru](http://www.aptekaexpo.ru)

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ  
XXII КОНГРЕСС  
ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ  
(«Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»)

Москва, 17–19 марта 2015 года



**Глубокоуважаемые коллеги!**

В марте 2015 года в Москве состоится очередной XXII Конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей. Участие в конгрессе и публикация тезисов бесплатные!

**Специальные темы**

- Индивидуализированный подход к лечению болезней органов пищеварения у детей
- Реабилитация в детской гастроэнтерологии
- Трудный диагноз в детской гастроэнтерологии

Тезисы и СТАТЬИ для публикации в сборнике и журнале «Вопросы детской диетологии» принимаются по ВСЕМ темам абдоминальной патологии и нутрициологии до 10 ЯНВАРЯ 2015 г. ТОЛЬКО в электронном виде в формате Word for Windows или rtf через 1,5 интервала объемом до 2 страниц машинописного текста каждый (размер шрифта - 12 пунктов) по e-mail: congresspg@gmail.com обязательно (!) вложенным документом (attachment).

**Формат заголовка:**

Название  
И.О.Фамилия  
Учреждение, Город

Настоящее информационное сообщение является официальным приглашением.  
Текущую информацию о конгрессе вы можете найти на сайтах [www.gastroportal.ru](http://www.gastroportal.ru), [www.odgru.ru](http://www.odgru.ru)

Предлагаем вам также присылать статьи для публикации в журнале «Вопросы детской диетологии» (журнал входит в список ВАК) по всем вопросам детской диетологии и гастроэнтерологии. Ваши статьи будут опубликованы в ближайших номерах журнала.

**Все вопросы по поводу участия можно согласовать**

по телефону (495) 9369474 и e-mail: [congresspg@gmail.com](mailto:congresspg@gmail.com) (проф. Бельмер Сергей Викторович)  
или по e-mail: [gastropedclin@gmail.com](mailto:gastropedclin@gmail.com) и телефону (495) 4874681 (проф. Хавкин Анатолий Ильич).

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор И.Е. ХАТЬКОВ: «Перспективы развития нашего центра связаны с людьми, с их высокими профессиональными качествами, энтузиазмом» 8

М.Г. ЕФАНОВ: «В МКНЦ проводятся операции самой высокой категории сложности методами традиционной и лапароскопической, а также роботической хирургии» 12

## Стандарты лечения

И.Г. БАКУЛИН, А.А. ВАРЛАМИЧЕВА  
Отечно-асцитический синдром: практический алгоритм 14

## Клиническая практика

А.Г. БРЕЗГИН, И.Г. БАКУЛИН  
Тяжелый алкогольный гепатит у больных алкогольным циррозом печени 22

И.Г. БАКУЛИН, Н.Х. ДИАНОВА, Ю.М. ЮНУСОВА, Е.В. РЕЙЗЕН  
Лекарственно-индуцированная организующая пневмония – редкое нежелательное явление при противовирусной терапии цирроза печени HCV-этиологии 30

## Клиническая эффективность

И.Г. БАКУЛИН  
Можно ли говорить о смене парадигмы при лечении хронического гепатита С? 36

## Лекции для врачей

И.Г. БАКУЛИН, Ю.Г. САНДЛЕР  
Цирроз печени: что нового в лечении 42

Е.В. ВИННИЦКАЯ  
Спонтанный бактериальный перитонит при циррозе печени: дифференциальная диагностика и лечение 52

Е.А. МОРОЗ, Д.Л. РОТИН  
Роль морфологического исследования в диагностике хронических заболеваний печени в XXI веке 60

И.Г. БАКУЛИН, Н.В. ШАЛИКИАНИ  
Тромбоз воротной вены: современный взгляд на вопросы этиопатогенеза, профилактики и лечения 64

К.В. ШИШИН, И.Ю. НЕДОЛУЖКО  
Эндоскопическая диагностика, лечение и профилактика кровотечений портального генеза 70

## Обзор

М.Г. ЕФАНОВ, И.Г. БАКУЛИН, Р.Б. АЛИХАНОВ, О.В. МЕЛЕХИНА  
TIPS. Когда? Кому? Зачем? 76

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Scientific Editor of the Issue**

I.G. BAKULIN, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

M.D. ARDATSKAYA

I.G. BAKULIN

S.V. BELMER

I.A. BORISOV

Ye.I. BREKHOV

A.V. KALININ

Ye.A. KORNIYENKO

L.N. KOSTYUCHENKO

M.A. LIVZAN

I.D. LORANSKAYA

V.A. MAKSIMOV

Yu.V. VASILYEV

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

O. AVDEYEVA

med3@webmed.ru

# Contents

## People. Events. Date

Professor I.Ye. KHATKOV: 'Perspectives for Development of Our Center Depend on People and Their High Professional Skills and Enthusiasm' 8

M.G. YEFANOV: 'The Highest Complexity Surgery Is Performed Both By Traditional and Laparoscopic as Well as Robotic Methods at the Moscow Clinical Research Center' 12

## Treatment Standards

I.G. BAKULIN, A.A. VARLAMICHEVA  
Edema Ascites Syndrome: Practical Algorithm 14

## Clinical Practice

A.G. BREZGIN, I.G. BAKULIN  
Severe Alcoholic Hepatitis in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis 22

I.G. BAKULIN, N.Kh. DIANOVA, Yu.M. YUNUSOVA, Ye.V. REYZEN  
Drug-induced Organizing Pneumonia – Rare Adverse Event of Antiviral Therapy in Patients with Liver Cirrhosis of HCV-etiology 30

## Clinical Efficacy

I.G. BAKULIN  
Could We Speak about Change of the Paradigm in HCV-treatment? 36

## Clinical Lectures

I.G. BAKULIN, Yu.G. SANDLER  
Liver Cirrhosis: What's New in Treatment 42

Ye.V. VINNITSKAYA  
Spontaneous Bacterial Peritonitis under Liver Cirrhosis: Differential Diagnostics and Treatment 52

Ye.A. MOROZ, D.L. ROTIN  
The Role of Morphology Diagnostics in Chronic Liver Diseases in the 21<sup>st</sup> Century 60

I.G. BAKULIN, N.V. SHALIKIANI  
Portal Vein Thrombosis: Modern View on Etiopathogenesis, Prevention and Treatment 64

K.V. SHISHIN, I.Yu. NEDOLUZHKO  
Endoscopic Diagnostics, Treatment and Prevention of Bleedings of Portal Genesis 70

## Review

M.G. YEFANOV, I.G. BAKULIN, R.B. ALIKHANOV, O.V. MELEKHINA  
TIPS. When? Whom? Why? 76



Игорь Геннадьевич БАКУЛИН,  
д.м.н., профессор, главный  
гастроэнтеролог Департамента  
здравоохранения г. Москвы,  
заведующий научно-исследовательским  
отделом гепатологии Московского  
клинического научно-практического  
центра Департамента здравоохранения  
г. Москвы

## Уважаемые коллеги!

Перед вами тематический номер журнала, посвященный диагностике и лечению цирроза печени. Содержание номера практически повторяет программу школы, проходившей 3 июня 2014 г. в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии на заседании профильной группы Департамента здравоохранения г. Москвы по специальности «гастроэнтерология» на тему «Циррозы печени: основные подходы к диагностике и лечению осложнений».

По мнению многих экспертов, цирроз печени – ключевая нозология для гастроэнтерологов.

Это обусловлено не только тем, что среди болезней органов пищеварения цирроз печени является основной причиной летальных исходов. Практический врач, назначающий лечение пациентам с циррозом печени, должен обладать знаниями из разных областей медицины (кардиологии, пульмонологии, гематологии, клинической фармакологии).

В статьях, опубликованных в этом выпуске, проанализированы диагностические подходы, обязательные для пациентов с циррозом печени различной этиологии. Приведены диагностические алгоритмы при ряде осложнений цирроза печени (асцит, гепаторенальный синдром, печеночная энцефалопатия и др.).

Представленные современные подходы к лечению циррозов печени в зависимости от этиологического фактора (HBV-, HCV-инфекция, алкогольная болезнь печени и т.д.) будут особенно интересны практическим врачам. Кроме того, в рубрике «Клиническая практика» представлено два клинических случая: развитие редкого нежелательного явления у пациента с циррозом печени при проведении противовирусной терапии и случай тяжелого алкогольного гепатита у пациента с алкогольным циррозом печени.

Современные подходы к противовирусному лечению хронического гепатита С и цирроза печени HCV-этиологии с учетом появления в клинической практике новых высокоэффективных лекарственных препаратов требуют от специалистов не только знаний и понимания закономерностей инфекционного процесса, но и клинического опыта. Именно поэтому лечению цирроза печени HCV-этиологии посвящено несколько статей.

Особое внимание уделено хирургическому лечению больных циррозом печени. Определены роль и место хирурга, проанализированы подходы и алгоритмы совместного ведения пациентов.

Об этом и многом другом читайте в спецвыпуске.

# Что для вас гепатология?

Блиц-опрос авторов работ, опубликованных в номере



Игорь Геннадьевич БАКУЛИН, д.м.н., профессор, главный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий научно-исследовательским отделом гепатологии Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы: «Что для меня гепатология? Сначала это было хобби. Сегодня работа, возможность реализации и, как ни странно, учеба...»



Алексей Геннадьевич БРЕЗГИН, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний печени Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы (высшая категория по гастроэнтерологии): «Гепатология – хороший пример бесконечности познания».



Анна Андреевна ВАРЛАМИЧЕВА, младший научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог, Центр диагностики заболеваний печени, Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы: «Для меня гепатология как высшая математика, которая, по словам А.Д. Александрова, учит точности мысли, подчинению логике доказательства, понятию строго обоснованной истины, а всё это формирует личность, пожалуй, больше, чем остальное».



Елена Владимировна ВИННИЦКАЯ, д.м.н., заведующая отделением хронических заболеваний печени № 2 Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы: «Гепатолог – это гастроэнтеролог, терапевт и инфекционист в одном лице...»



Нурия Хасановна ДИАНОВА, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний печени, диетолог, аспирант научно-исследовательского отдела гепатологии Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы: «Гепатология – один из наиболее интересных и трудных разделов гастроэнтерологии. В большинстве случаев контроль над этиологическим фактором позволяет добиваться успеха в терапии заболеваний печени. И все-таки берегите печень смолоду!»



Михаил Германович ЕФАНОВ, *руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии МКНЦ, руководитель Городского центра роботической абдоминальной хирургии Департамента здравоохранения г. Москвы*: «По словам одного из основоположников отечественной хирургической гепатологии профессора В.А. Журавлева, хирургия печени по временным и энергетическим затратам может сравниться только с каторгой, в которую хирург приходит исключительно добровольно и остается в ней, поскольку не может найти ничего более захватывающего и вдохновляющего, даже будучи сформировавшимся специалистом в других отраслях хирургии. Серьезная и пока не реализованная в полной мере перспектива развития гепатологии лежит в сфере взаимодействия терапевта и хирурга. Объединение усилий позволит отыскать новые дороги в давно исследуемой, но остающейся *terra incognita* территории гепатологии».



Екатерина Анатольевна МОРОЗ, *к.м.н., врач-патологоанатом ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»*: «Для врача моей специальности гепатоморфология – это одновременно один из самых трудных и один из самых интересных разделов. Биопсия печени часто ставит точку в диагностическом процессе, влияет на прогноз и лечение пациента. И я верю, что, несмотря на многочисленные неинвазивные методы, гистологическое исследование при заболеваниях печени будет долгое время оставаться первоочередным методом диагностики в гепатологии».



Иван Юрьевич НЕДОЛУЖКО, *хирург-эндоскопист, к.м.н., научный сотрудник хирургического эндоскопического отделения Института хирургии им. А.В. Вишневского*: «Гепатология – это мультидисциплинарная наука, решающая одну из основных проблем современности. Каждый из нас должен внести посильный вклад в решение этой непростой задачи, и тогда мы приблизимся к успеху!»



Даниил Леонидович РОТИН, *д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы*: «Гепатология – раздел медицинской науки, где представитель моей специальности (патоморфолог) может, как нигде, быть полезен лечащему врачу и принимать самое активное участие в дальнейшей судьбе пациента».



Нино Важаевна ШАЛИКИАНИ, *врач-гастроэнтеролог, аспирант*: «Гепатология – эта та сфера медицины, которой я собираюсь посвятить значительную часть следующих 20–25 лет жизни. Я полностью разделяю мнение, что медицина – это скорее образ жизни, чем профессия, и поскольку она требует постоянного саморазвития, то гепатология будет тем, чему я в обозримом будущем буду учиться, о чем буду читать, думать и обсуждать вместе с коллегами и пациентами».



Кирилл Вячеславович ШИШИН, *д.м.н., заведующий отделением оперативной эндоскопии Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы*: «Для меня гепатология – очень интересная, многогранная и сложная наука. Многие вопросы гепатологии требуют мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов разной направленности – хирургов, эндоскопистов, интервенционных радиологов, диетологов, нутрициологов. Мне приятно ощущать себя частью высокопрофессиональной команды врачей МКНЦ».



## Профессор И.Е. ХАТЬКОВ: «Перспективы развития нашего центра связаны с людьми, с их высокими профессиональными качествами, энтузиазмом»



Московский клинический научный центр (МКНЦ) – современное многопрофильное лечебное учреждение Департамента здравоохранения г. Москвы, образованное на базе Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ) в 2013 г. Сегодня специалисты центра продолжают традиции, заложенные выдающимися руководителями ЦНИИГ и основанные на фундаментальной научной и образовательной деятельности. О программе лечения больных гепатологического профиля, применении лапароскопических методов, роботической технологии в хирургии, перспективах развития рассказывает директор МКНЦ, хирург, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, член правления Российского общества эндоскопических хирургов, член Ассоциации хирургов-гепатологов России, член Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (EAES), Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO), Международного общества бариатрических хирургов Игорь Евгеньевич ХАТЬКОВ.



## Актуальное интервью

**– Игорь Евгеньевич, какие направления научной деятельности в МКНЦ считаются приоритетными?**

– У нас все направления приоритетные. Поскольку МКНЦ – многопрофильный центр, мы стараемся развивать медицину по всем направлениям. Динамическое развитие научного центра на мировом уровне предполагает объединение научной, образовательной и клинической деятельности.

Исторически гастроэнтерология является базисным направлением МКНЦ, поскольку центр возник в результате объединения ЦНИИГ и больницы. Не случайно к меньшему по объему учреждению ЦНИИГ, в котором насчитывалось всего 540 койко-мест, присоединили больницу почти на 1000 койко-мест.

Научные традиции, заложенные выдающимися руководителями ЦНИИГ академиками В.Х. Василенко, А.С. Логиновым и другими учеными, основывались на развитии научных направлений. Первая эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и первая лапароскопическая операция в нашей стране были проведены в ЦНИИГ. Академик А.С. Логинов ввел лапароскопию в терапевтическую клинику как диагностический метод при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Сегодня мы стараемся поддерживать заданный высокий научный уровень, используем инновационные методы диагностики, разрабатываем новые высокотехнологичные методы терапии больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Перед нами стояла задача организовать структуру МКНЦ так, чтобы пациенты смогли в одном учреждении получить медицинскую помощь в полном объеме – от этапа диагностики до реабилитации. В МКНЦ все терапевтические отделения продублированы хирургическими, то есть паци-

енты со всеми патологиями пищеварительного тракта могут получить высококвалифицированную хирургическую помощь.

**– Какие специальные программы для лечения пациентов гепатологического профиля существуют?**

– Отделением гепатологии МКНЦ руководит д.м.н., профессор, врач-гастроэнтеролог, эксперт мирового уровня в области гепатологии Игорь Геннадьевич Бакулин. Под его руководством проводится огромная научная, образовательная и лечебная деятельность. Основные направления работы отделения гепатологии МКНЦ – лечение хронических вирусных гепатитов, хронических заболеваний печени различной этиологии, циррозов печени и их осложнений, аутоиммунных заболеваний печени, диагностика фиброза печени. Терапия пациентов с заболеваниями печени проводится с учетом современных технологий.

В настоящее время в МКНЦ работает группа высокопрофессиональных хирургов-гепатологов под руководством профессоров Михаила Германовича Ефанова и Руслана Богдановича Алиханова. Больным гепатологического профиля выполняется весь спектр оперативных вмешательств, известных в мировой клинической практике, в том числе лапароскопические и роботизированные хирургические операции.

**– Игорь Евгеньевич, вы являетесь пионером лапароскопической хирургической операции в нашей стране. Расскажите, пожалуйста, о применении лапароскопических методов в МКНЦ, в том числе в гепатологии.**

– Лапароскопия – одно из самых распространенных направлений эндовидеохирургии, предполагающее выполнение малоинвазивных операций. В МКНЦ

широко используются лапароскопические методы диагностики и лечения. В настоящее время применение лапароскопии в лечении онкологических больных становится методом выбора. Около 70% оперативных вмешательств у пациентов с онкологическими заболеваниями проводятся с помощью этого метода. Возможности малоинвазивной абдоминальной хирургии позволяют на самом высоком уровне проводить лапароскопические операции больным с любыми патологиями органов пищеварения, в том числе кишечника. В МКНЦ для лечения больных гепатологического профиля широко используют не только традиционные хирургические методы, лапароскопию, но и роботическую хирургию.

**– Что представляет собой роботическая технология в хирургии?**

– Инновационная технология позволяет достигать трехмерной визуализации и многократного увеличения операционного поля. У хирурга в процессе роботической операции имеется возможность выполнить ультраточную диссекцию, идентифицировать все анатомические структуры. Это очень важно для обеспечения функциональных результатов оперативного вмешательства. Преимуществом такого хирургического метода является обеспечение максимальной точности на всех этапах оперативного вмешательства.

**– Несмотря на ожидаемый технический успех хирургических вмешательств, всегда существует риск развития постоперационных осложнений. Какие современные методы профилактики послеоперационных осложнений используют в МКНЦ?**

– Основа профилактики послеоперационных осложнений – скрупулезное обследование па-



## Актуальное интервью

циента, тщательная подготовка его к операции. При заболеваниях печени перед хирургическим вмешательством необходимо тщательно изучить показания и противопоказания к операции, чтобы своевременно определить факторы риска развития осложнений. Печень считается сложным органом для оперативного вмешательства, поскольку не исключено развитие серьезных, а порой опасных для жизни осложнений (кровотечения, перитонит, печеночная недостаточность, несостоятельность анастомоза). Поэтому очень важен мультидисциплинарный подход к профилактике развития осложнений во время и после хирургического лечения.

Еще одна проблема, которой не всегда уделяют должное внимание, – питание хирургических больных. Больным перед оперативным лечением и пациентам, находящимся в критическом состоянии, для поддержания нормального функционирования организма и предотвращения осложнений необходимо потреблять определенное количество белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов. Специалисты отдела нутрициологии МКНЦ разработали схемы энтерального питания больных в ходе предоперационной подготовки и послеоперационного ведения.

Мультидисциплинарный подход необходим и в вопросах анестезиологической помощи пациентам для профилактики возникновения у них осложнений. В МКНЦ работает высокопрофессиональная команда специалистов-реаниматологов, эндоскопистов.

**– Существует ли в МКНЦ практика проведения клинических исследований новых методов лечения, включая фармакотерапию?**

– Конечно, в центре проводится много исследований. Коллектив

специалистов МКНЦ занимается разработкой новых методов лечения, изучением применения инновационных технологий для диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Наблюдение за большим количеством пациентов, ведение больных с различными патологиями, изучение эпидемиологии и патогенеза гастроэнтерологических заболеваний обуславливают необходимость проведения научных и экспериментальных исследований. Молодые специалисты приобретают неоценимый опыт в клинической практике. Профессиональный опыт быстрее накапливается в интенсивно работающих учреждениях, среди больших потоков пациентов. Недавно я посетил г. Сеул в Корее. Особенностью местного здравоохранения является централизованность медицинских учреждений. Через четыре-пять многопрофильных масштабных медицинских госпиталей проходят огромные потоки пациентов со всей страны. Клинические врачи приобретают огромный опыт практической работы, который невозможно получить иным путем.

**– Вы занимаетесь образовательной деятельностью – читаете лекции, курируете интернет-портал для врачей хирургических и эндоскопических специальностей. Как, на Ваш взгляд, решается проблема обучения специалистов новым малоинвазивным хирургическим методам в нашей стране?**

– Российская ассоциация эндоскопической хирургии регулярно на всей территории Российской Федерации организует съезды, пленумы, тематические конференции, посвященные эндоскопическим хирургическим методам. Ассоциация принимает активное участие в разработке учебных программ и организации центров по обучению хирургов эндоскопической технологии.

В рамках Российского общества хирургов разработана и сейчас согласовывается в Минздраве России программа начисления баллов. Система начисления образовательных баллов принята во всем мире и призвана способствовать повышению профессиональной квалификации врачей.

**– Какие Вы видите перспективы развития научного центра?**

– Современное учреждение здравоохранения должно представлять собой своеобразную, логистически организованную медицинскую фабрику со стандартизированным подходом к методологии лечения. Для этого нужны современные здания, комплексы, высокотехнологичное оборудование. На мой взгляд, в нашей стране имеются предпосылки к появлению таких многопрофильных медицинских центров.

Сегодня МКНЦ является динамически развивающимся медицинским объединением, в котором реализуются задачи внедрения современных научных технологий в практику. В ближайшее время планируется реконструкция корпусов. Но главное достояние нашего центра – специалисты. Нам удалось привлечь к сотрудничеству специалистов высокого класса разных направлений – терапевтов, хирургов, гастроэнтерологов, ревматологов, эндокринологов. Многие сотрудники ведут научную работу, осваивают новые технологии, обучают молодых специалистов. Перспективы развития МКНЦ связаны с людьми, с их высокими профессиональными качествами, энтузиазмом. Очень важно, чтобы наш коллектив пополнялся мотивированными, целеустремленными молодыми специалистами, способными предоставлять высококвалифицированную медицинскую помощь и развивать медицинскую науку.

**– Спасибо за содержательное интервью.** ●



**30 марта - 1 апреля 2015 г.**

# XX Ежегодный Юбилейный Конгресс «Гепатология сегодня»



Открыт прием тезисов по адресу [GEPATOSEG@RSLs.RU](mailto:GEPATOSEG@RSLs.RU)  
до 31 декабря 2014 г.

Подробности на сайте [www.rsls.ru](http://www.rsls.ru)

Адрес: г. Москва, улица Краснопролетарская, дом 36

зал «Амбер плаза»



## Актуальное интервью



# М.Г. ЕФАНОВ: «В МКНЦ проводятся операции самой высокой категории сложности методами традиционной и лапароскопической, а также роботической хирургии»

*О современных подходах к хирургическому лечению пациентов с заболеваниями печени рассказывает д.м.н., руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии Московского клинического научно-практического центра, руководитель городского центра роботической абдоминальной хирургии Департамента здравоохранения г. Москвы Михаил Германович ЕФАНОВ.*

– Михаил Германович, расскажите, пожалуйста, об основных показаниях к проведению трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования.

– Одно из осложнений цирроза печени – развитие синдрома портальной гипертензии, характеризующееся повышением давления в системе воротной вены. При декомпенсированной форме портальной гипертензии развиваются варикозное расширение вен пищевода, желудка, спленомегалия и асцит. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS) – чрескожный, малоинвазивный способ хирургического лечения тяжелых осложнений цирроза печени, прежде всего рецидивирующих кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Это эндоваскулярная операция по созданию внутрипеченочного портосистемного шунта для декомпрессии системы воротной вены.

Подчеркну, что рецидивирующие кровотечения служат показанием не только к установке TIPS, но и к традиционным операциям портосистемного шунтирования. Реже трансъюгулярное шунтирование выполняется по поводу рефрактерного асцита, гепаторенального синдрома и других осложнений цирроза печени.

Среди специалистов идет дискуссия, какой метод лечения применять у пациентов с рецидивирующими кровотечениями из варикозно расширенных вен – TIPS или традиционные операции портосистемного шунтирования. При выборе способа лечения необходимо в каждом конкретном случае учитывать тяжесть состояния пациента, сохранность функции печени. Решение об установке TIPS или проведении операции портосистемного шунтирования принимается, если другие методы лечения, в том числе эндоскопические, направленные на профилактику и лечение кровотечения, оказались неэффективными. Несмотря на малоинвазивность и привлекательность метода TIPS, у него есть недостатки. В ряде случаев не исключены негативные отдаленные результаты, обусловленные развитием осложнений. Среди специфических осложнений метода наиболее частыми являются окклюзия или стеноз стента.

Сложности у клиницистов возникают с диагностикой стеноза, что может привести к рецидиву тех осложнений, по поводу которых выполнялось трансъюгулярное шунтирование. Поэтому длительность и эффективность работы стентов зависят от своевременной диагностики осложнений самого стентирования.

Несомненное преимущество TIPS перед открытыми операциями – меньший риск его проведения у пациентов с выраженными нарушениями функции печени, а также при исходно тяжелом состоянии больного. Лечение пациентов с осложнениями цирроза печени методом TIPS целесообразно проводить в специализированных учреждениях, в которых работают высококвалифицированные специалисты с большим опытом проведения таких операций и имеются навыки мониторинга функции стентов.

– В МКНЦ наблюдаются больные циррозом печени, вирусными гепатитами. Какие еще малоинвазивные хирургические методы используются для лечения пациентов гепатологического профиля?

– Эндоскопическое лигирование остается основным методом профилактики и лечения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов с тяжелой портальной гипертензией. Специалисты МКНЦ располагают большим опытом подобных операций с хорошими непосредственными и отдаленными результатами. В сложных случаях, когда возможности эндоскопических методов исчерпаны, больным выполняют операции портосистемного шунтирования.

В отделе гепатопанкреатобилиарной хирургии оказывается хирургическая помощь пациентам с тяжелыми очаговыми и диффузными заболеваниями печени, в том числе с использованием новейших лапароскопических и роботизированных технологий. Операции портосистемного шунтирования у некоторых больных сочетаются с вмешательствами на печени, желчных протоках и других органах. Результаты очень обнадеживающие. ☺



# XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля 2015 года • Москва

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению основных заболеваний человека
- Проблемы морали и этики современного медицинского сообщества. Врачебные ошибки
- Медицина в XXI в. – превентивная, предсказательная, персонализированная. Формирование здорового образа жизни
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии в непрерывном профессиональном образовании
- Современные подходы и инновационные технологии в профилактике, диагностике и лечении неинфекционных заболеваний. Взгляды врачей разных специальностей
- Клинические рекомендации научно-практических медицинских обществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека
- Диспансеризация. Внедрение высокотехнологичных диагностических мобильных систем в практику здравоохранения
- Редкие болезни. Организация медицинской помощи, лекарственного обеспечения и социальной поддержки пациентов
- Рациональное использование современных лекарственных средств в условиях поликлиники. Формулярная система, основанная на принципах доказательной медицины
- Совершенствование скорой и неотложной медицинской помощи
- Медицина катастроф. Актуальные вопросы
- Междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья молодежи
- Высокотехнологическая медицинская помощь в педиатрической практике

**Организационные формы:** пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология (тромбозы и антитромботическая терапия)
- Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- Кардиология (артериальная гипертония)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Гастроэнтерология
- Педиатрия (кардиология)
- Гематология (клиническая гемостазиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Эндокринология
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

**В рамках конгресса проходит** выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

**К конгрессу готовится** Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (XVI выпуск)

### ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ

	Срок
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и проч.	до 26.12.2014
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	до 15.12.2014
Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов	до 19.01.2015
Регистрационные карты (приложение 4)	до 25.03.2015
Заявки на участие в выставке (приложение 6)	до 07.03.2015

### КОНТАКТЫ

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь); тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама). E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы); [reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (конкурсные работы); [kongress-omo@mail.ru](mailto:kongress-omo@mail.ru) (регистрационные карты); [trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе); [stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке); [secretariat@medlife.ru](mailto:secretariat@medlife.ru) (выставление счетов). **Официальный сайт конгресса:** <http://www.medlife.ru>

**Адрес для переписки:** 109153, Москва, а/я № 52, секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
университет пищевых  
производств

# Отечно-асцитический синдром: практический алгоритм

И.Г. Бакулин<sup>1,2</sup>, А.А. Варламичева<sup>1</sup>

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

*В статье представлены данные, объединенные по принципу практического руководства для врачей общей практики, гастроэнтерологов, гепатологов и основанные на рекомендациях EASL (European Association for the Study of the Liver, 2010), AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases, 2009), а также результатах крупных клинических исследований [1, 2].*

**Ключевые слова:** цирроз печени, асцит, диуретическая терапия, гепаторенальный синдром, диуретико-ассоциированные осложнения, печеночная энцефалопатия

## 1. Общие положения

Каждый пункт рекомендаций базируется на данных рандомизированных клинических исследований и имеет соответствующий уровень доказательности (табл. 1–3).

Отметим, что при определении степени рекомендации нет прямой связи между уровнем доказательности данных и степенью рекомендации. Например, отсутствие доказательств высокого уровня не исключает возможность дать рекомендации уровня А, если имеется богатый клинический опыт и достигнут консенсус. При определении степени рекомендаций качество научных доказательств, лежащих в их основе, является важным фактором, но его необходимо соотносить с преимуществами и недостатками, полезностью и стоимостью.

Данные рекомендации разработаны для применения у взрослых пациентов (старше 18 лет), у которых развитие отечно-асцитического синдрома связано с циррозом печени.

### 1.1. Определение асцита

Асцит – патологическое скопление жидкости в брюшной полости (рис. 1).

Самая распространенная причина развития асцита – цирроз печени (81% случаев) [3], далее следуют онкологические заболевания, затем смешанные причины, как правило цирроз печени с трансформацией в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Такие причины асцита, как сердечная недостаточность, туберкулез, заболевания поджелудочной железы, не превышают по частоте встречаемости 5% (рис. 2).

### 1.2. Классификация причин асцита по системам и органам

Если асцит рассматривать в отношении конкретных органов, доминировать будут печень и ее сосуды – до 90% всех причин развития асцита (табл. 4).

Как видно из представленных данных, несмотря на то что подавляющее большинство случаев асцита

развивается на фоне патологии печени, существует ряд заболеваний, требующих дифференциальной диагностики.

### 1.3. Медико-социальная значимость асцита

Вопрос развития отечно-асцитического синдрома стоит остро. Дело в том, что данное осложнение цирроза печени развивается у 60% пациентов в течение десяти лет с момента выявления компенсированного цирроза печени [4, 5] и является маркером неблагоприятного исхода: в течение первого года от момента появления асцита доля летального исхода составляет 40%, пятилетняя выживаемость не превышает 50% [1, 5, 6].

### 1.4. Клиническая классификация асцита

В практическом применении наиболее удобна классификация, разработанная в 2003 г. IAC (International Ascitic Club). В ней учтены выраженность асцита и терапевтические мероприятия в зависимости от его степени (табл. 5).

Так, асцит 1-й степени визуально не диагностируется. К способам его определения можно отнести сонографические и/или лучевые методы исследования. Такой асцит не требует назначения терапии. Асцит 2-й степени может быть определен методами перкуссии и, как правило, сопровождается явлениями флюктуации. Терапевтическая тактика при данном варианте асцита включает ограничение по-



требления соли с пищей, назначение адекватной диуретической терапии. Асцит 3-й степени обычно характеризуется наличием напряженной передней брюшной стенки (рис. 3), требует проведения объемных парацентезов, ограничения потребления соли с пищей, назначения адекватной диуретической терапии.

## 2. Методы диагностики асцита

Основными жалобами пациентов с циррозом печени при наличии асцита являются увеличение живота в объеме, увеличение веса, отеки ног и т.п. При физикальном осмотре можно верифицировать наличие асцита перкуторным методом, в положении лежа и стоя. Инструментальными методами, подтверждающими наличие асцита, могут служить ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография. Основными специфическими методами диагностики пациентов с асцитом считаются проведение диагностического парацентеза с анализом асцитической жидкости, сопоставление лабораторных результатов диагностики асцитической жидкости и сыворотки.

### 2.1. Диагностический парацентез: общие положения

(A1) Диагностический парацентез должен быть проведен всем больным:

- при впервые выявленном асците;
- при асците 2–3-й степени;
- при наличии признаков ухудшения общего состояния больного и/или осложнений цирроза печени.

### 2.2. Диагностический парацентез: частные вопросы

Осложнения при циррозе печени, требующие проведения диагностического парацентеза:

- прогрессирование печеночной энцефалопатии (ПЭ);
- наличие признаков кровотечения из варикозно расширенных вен (пищевода, желудка, прямой кишки);
- признаки системной воспалительной реакции (лихорадка, озноб, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, по-

Таблица 1. Уровни доказательности

Уровень	Тип данных
Ia	Доказательства, полученные в метаанализах рандомизированных исследований
Ib	Доказательства, полученные как минимум в одном рандомизированном исследовании
IIa	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации
IIb	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном полужэкспериментальном исследовании другого типа
III	Доказательства, полученные в хорошо спланированных неэкспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания клинических случаев (случай – контроль)
IV	Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основании мнений или клинического опыта авторитетных специалистов

Таблица 2. Качество рекомендаций

Степень	Описание
A	Основаны на клинических исследованиях надлежащего качества и единообразия, касающегося специфических рекомендаций, включая как минимум одно рандомизированное исследование
B	Основаны на адекватно проведенных, но не рандомизированных клинических исследованиях
C	Разработаны несмотря на отсутствие прямо применимых клинических исследований надлежащего качества

Таблица 3. Уровень рекомендаций

Степень	Описание
1	Достоверные данные, включающие оценку качества доказательств, исхода пациента и соотношение «эффективность – стоимость»
2	Возможны к изменению, пересмотру или неясные. Рекомендованы с меньшей однозначностью, имеющие большую затрату финансов, ресурсов

вышение уровня С-реактивного белка, увеличение скорости оседания эритроцитов, положительный результат прокальцитонинового теста, положительный рост культуры сыворотки);

- признаки развития гепаторенального синдрома (ГРС).

### 2.3. Диагностика спонтанного бактериального перитонита

(A1) При проведении диагностического парацентеза должна быть осуществлена диагностика на предмет исключения спонтанного бактериального перитонита (СБП). СБП устанавливается при наличии следующих критериев:

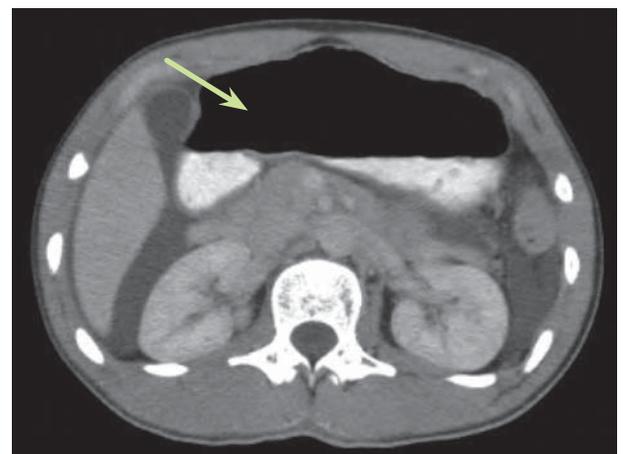


Рис. 1. Асцит (компьютерная томография)

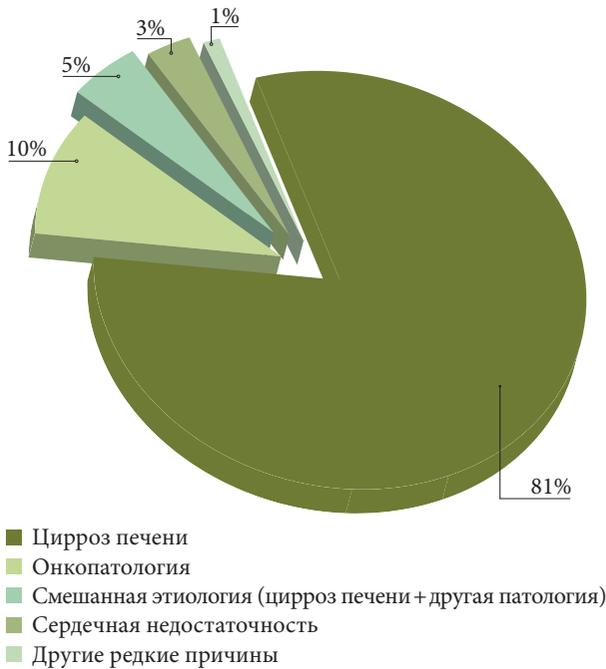


Рис. 2. Частота встречаемости этиологических факторов асцита

Таблица 4. Классификация причин асцита по системам и органам

Болезни печени и ее сосудов	Цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, болезнь Бадда – Киари, веноокклюзионная болезнь, метастатическое поражение печени
Злокачественные заболевания	Вторичный канцероматоз, лимфома, лейкозы, первичная мезотелиома
Болезни брюшной полости	Метастазы опухолей в брюшину, туберкулезный перитонит, перитониты другой этиологии, в том числе панкреатический, грибковый, паразитарный
Болезни сердца	Констриктивный перикардит, застойная сердечная недостаточность
Другие болезни	Опухоли и кисты яичников (синдром Мейгса), киста поджелудочной железы, болезнь Уиппла, саркоидоз, системная красная волчанка, микседема

- абсолютное число нейтрофильных лейкоцитов > 250/мм<sup>3</sup>;
- определение положительного роста культуры при посеве асцитической жидкости;
- снижение уровня белка в асцитической жидкости < 15 г/л.

По результатам исследования выделяют несколько вариантов асцита:

- ✓ I – классический культуropозитивный нейтрофильный вариант СБП;
- ✓ II – культуroneгативный нейтрофильный асцит;
- ✓ III – культуropозитивный низконеутрофильный.

Специалисты обсуждают наличие еще одного варианта СБП – культуroneгативного низконеутрофильного. Такой вариант можно рассматривать как предстадию СБП.

## 2.4. Дифференциальная диагностика асцита

(A2) Проведение дифференциальной диагностики асцита включает определение:

- цвета асцитической жидкости (желтый, красный, молочный, темно-коричневый);
- наличия атипичных клеток (в 55% случаев встречаются при ГЦК, в 22% – при метастатическом поражении печени);
- сыvороточно-асцитического градиента (исследование альбумина сыvоротки/альбумина асцита; значение показателя  $\geq 1,1$  является подтверждением связи асцита с портальной гипертензией, чувствительность метода 80%);
- глюкозы (дифференциальная диагностика с перфорацией полого органа, онкопатологией);
- амилазы (асцитически/сыvороточный градиент > 0,4 свидетельствует в пользу панкреатического генеза асцита, наличия перфорации полого органа);
- билирубина (дифференциальная диагностика с перфорацией билиарного тракта);
- триглицеридов (травма лимфатического протока);
- лактатдегидрогеназы (дифференциальная диагностика с воспалительным процессом в брюшной полости, онкопатологией).

## 3. Лечение пациентов с циррозом печени при наличии асцита

3.1. (B1) Наличие асцита 2–3-й степени требует обсуждения хирургической тактики

Все пациенты с асцитом 2–3-й степени рассматриваются для проведения трансъюгулярного шунтирования (transjugular intrahepatic

portosystemic shunt – TIPS) как метода хирургического симптоматического лечения. Донорская или ортотопическая трансплантация – радикальный метод лечения пациентов данной категории. Поскольку асцит резко ухудшает прогноз, следует объективно оценивать состояние больного и предпринимаемые консервативные методы лечения. При неэффективности терапии пациент должен получать лечение в условиях палаты/отделения интенсивной терапии, а также быть поставлен в лист ожидания трансплантации печени.

## 3.2. (B1) Ограничение потребления соли

У пациентов с циррозом печени, осложненным асцитом, ограничивают потребление соли до 6,9 г/сут. Данное количество рассматривается в качестве эквивалента неупотребления соли как нутритивного компонента.

## 3.3. Терапия, которая должна быть назначена пациенту с циррозом печени, осложненным асцитом

### 3.3.1. Адекватная диуретическая терапия

При подборе схемы диуретической терапии должны быть учтены степень асцита, наличие признаков диуретико-ассоциированных осложнений.

### 3.3.2. Адекватная антибиотикотерапия

Профилактически антибиотики должны быть назначены всем пациентам с асцитом при отсутствии признаков СБП и пациентам с купированными признаками СБП. Препаратом выбора является норфлоксацин 400 мг/сут. Альтернативными препаратами считаются ципрофлоксацин 750 мг 1 раз/нед или ко-тримоксазол (сульфаметоксазол 800 мг/сут + триметоприм 160 мг/сут).

В случае подтверждения СБП эмпирическая антибиотикотерапия назначается незамедлительно. Препаратами выбора являются цефалоспорины третьего и четвертого поколения в дозе 4 г/сут с обязательным проведением повторного диагностического парацентеза через 48 часов и на пятые сутки применения антибиотиков



с целью контроля эффективности антибиотикотерапии. При неэффективности применяемых препаратов антибиотик меняют в соответствии с принятыми терапевтическими канонами.

В случае низкого содержания белка в асцитической жидкости (< 15 г/л) данное состояние рассматривается как фактор риска развития СБП, что требует применения норфлоксацина 400 мг/сут.

### 3.3.3. Нормализация кишечной флоры

Назначаются препараты лактулозы (суспензия 10–15 мл три раза в сутки) и пробиотики согласно инструкции.

### 3.3.4. Альбумин – основной препарат патогенетической терапии при асците

У пациентов с асцитом показано применение инфузий альбумина при снижении показателя сывороточного альбумина ниже порогового значения (< 35 г/л). Режим дозировки инфузии альбумина зависит от сопутствующих факторов и осложнений (табл. 6) [1].

### 3.3.5. Коррекция нутритивного статуса

Применяется комплекс препаратов нутритивной поддержки энтерально и парентерально. Основным методом коррекции нутритивного статуса является применение рас-

творов разветвленных аминокислот в дозе 1,2 г/кг/сут и обеспечение высокой калорийности пищи – не менее 40–45 ккал/кг массы тела. Общая калорийность должна покрываться потреблением белка в дозе 1,2–1,5 г/кг/сут. Жиры и углеводы назначаются в соотношении 1:1 из доли небелковой калорийности [6–8]. Качество и правила назначения углеводов должны полностью соответствовать требованиям преимущественного усвоения белка [8, 9]. К обязательным компонентам нутритивной поддержки относятся минералы, водо- и жирорастворимые витамины, которые также рекомендованы для ежедневного применения.

При развитии энцефалопатии должна быть скорректирована ка-



Рис. 3. Асцит 3-й степени

Таблица 5. Классификация асцита (IAS, 2003)

Степень	Методы определения		Терапевтические меры		
	визуальный	инструментальный	ограничение потребления соли	диуретическая терапия	объемный парацентез
I	Не виден	Только по результатам УЗИ	(-)	(-)	(-)
II	Визуально определяется увеличение живота	Перкуссия	(+)	(+)	(-)
III	Асцит больших размеров. Передняя брюшная стенка напряжена		(+)	(+)	(+)

Таблица 6. Режимы дозирования альбумина

Показание: отечно-асцитический синдром	Доза альбумина/сут			Минимальная рекомендованная доза	Максимальная суточная доза	Длительность применения
	1-й день	2-й день	с 3-го дня			
+ СБП	1,5 г/кг	1,5 г/кг	1 г/кг	40 г/сут	100 г/сут	До контрольного исследования асцитической жидкости
+ ГРС	1,5 г/кг	1,5 г/кг	1 г/кг	40 г/сут	100 г/сут	До снижения креатинина < 133 ммоль/л
+ Диуретико-ассоциированные осложнения, в том числе выраженные судороги	40 г/сут				100 г/сут	До разрешения осложнений
+ Объемный парацентез	8 г/л эвакуированной жидкости	40 г/сут			100 г/сут	В день проведения парацентеза
+ Рефрактерный асцит	40 г/сут				100 г/сут	До купирования состояния
(-) Ничего из вышеперечисленного	40 г/сут				100 г/сут	До разрешения асцита и/или нормализации показателя альбумина сыворотки

Примечание. СБП – спонтанный бактериальный перитонит. ГРС – гепаторенальный синдром.



лорийность пищи до 35–40 ккал/кг в расчете на идеальную массу тела (I A1) при условии сохранения соотношения жиров и углеводов 1:1. Суммарное потребление белка и применение разветвленных аминокислот должно остаться прежним (I A1).

### 3.3.6. Препараты для коррекции печеночной энцефалопатии

Нелеченая ПЭ является одной из основных причин смерти больных циррозом печени и причиной резкого снижения качества жизни (вплоть до утраты способности к самообслуживанию). Приобретая характер постоянного прогрессирования, ПЭ становится частой причиной многократных госпитализаций таких пациентов в течение года. Как показывает практика, развитие даже минимальной ПЭ существенно ухудшает прогноз заболевания. Именно поэтому пациенты с циррозом печени относятся к группе повышенного риска развития тяжелой энцефалопатии (2-я степень и более), что еще больше увеличивает риск летального исхода.

(II B1) В соответствии с последними рекомендациями AASLD/EASL при первоначальном лечении ПЭ целесообразно применять препараты лактулозы. Однако следует учесть, что эффективность применения сиропа *per os* и *per rectum* заявлена в небольших исследованиях, что в настоящее время широко дискутируется и подвергается критике. Основным принципом применения лактулозы считается регулярный прием сиропа *per os* в небольших количествах, рассчитанных индивидуально (в среднем по 25 мл два раза в сутки), до достижения мягкого стула два-три раза в сутки [10, 11].

(I B2) При развитии тяжелой ПЭ единственным препаратом выбора считается L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц). Основной точкой приложения данного препарата является воздействие на один из патогенетических факторов развития энцефалопатии – увеличение аммиака сыворотки. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрированы досто-

верные данные снижения уровня аммиака в сыворотке при использовании препарата L-орнитин-L-аспартат (L-Ornithine-L-Aspartate, LOLA) по сравнению с постоянным приростом такового в группе плацебо [12–14]. На основании достоверной эффективности использования LOLA внутривенно препараты данной группы также рекомендованы к применению в последних документах AASLD/EASL (2014) [10].

В настоящее время рекомендуемая доза LOLA – 20–40 г/сут в разведении раствором NaCl 0,9% 200,0–400,0. Применяется медленно внутривенно капельно с переходом на дальнейшее использование LOLA в гранулах 6 г три раза в сутки не менее двух недель [15]. Игнорирование применения LOLA в гранулах в амбулаторном режиме для лечения минимальной энцефалопатии и после курса внутривенных инфузий обычно приводит к более тяжелому рецидиву ПЭ и частым госпитализациям [13, 14, 16, 17].

Критерием эффективности применения LOLA служит достоверное снижение уровня аммиака сыворотки, повышение качества жизни [12, 13, 15]. Кроме того, применение LOLA важно с фармакоэкономической точки зрения. Так, в группе больных, получавших LOLA, отмечено уменьшение длительности пребывания в стационаре на 40% [18].

Отметим, что симптоматическое лечение ПЭ сегодня сводится к комплексному применению препаратов лактулозы, LOLA и пробиотиков. Профилактическое лечение предполагает применение рифаксимины и лактулозы (I A1). Альтернативными препаратами (II B2) являются неомицин и метронидазол [10].

### 3.3.7. Сопутствующая терапия, которая должна быть отменена у пациента с циррозом печени, осложненным асцитом

В основе декомпенсации основного заболевания на фоне приема нижеперечисленных препаратов лежат три основных механизма – нефротоксичность, гепатотоксичность, дисциркуляторные нарушения. Па-

циентам с асцитом рекомендовано воздержаться от применения препаратов данных фармакологических групп:

- нестероидные противовоспалительные препараты;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- антагонисты ангиотензина II;
- альфа-1-адреноблокаторы;
- аминогликозиды.

### 3.3.8. Диуретическая терапия: правила назначения и коррекции

(B1) Цель диуретической терапии – купирование асцита на минимальной дозе диуретических препаратов.

#### Асцит 2-й степени, выявленный впервые

3.3.8.1. (A1) Первая линия диуретической терапии – назначение спиронолактона:

- ✓ начальная доза – 100 мг/сут на три приема;
- ✓ пошаговое увеличение на 100 мг один раз в неделю;
- ✓ максимальная доза – 400 мг/сут.

3.3.8.2. (A1) Оценка эффективности включает:

- ✓ измерение массы тела один раз в неделю;
- ✓ контрольное исследование электролитов сыворотки.

3.3.8.3. (A1) Признаки эффективности диуретической терапии первой линии:

- ✓ положительный диурез;
- ✓ снижение массы тела > 2 кг в течение недели, но < 3,5 кг при наличии только асцита;
- ✓ снижение массы тела > 2 кг в течение недели, но < 7 кг при наличии асцита и периферических отеков.

3.3.8.4. (A1) Признаки неэффективности диуретической терапии первой линии:

- ✓ снижение массы тела < 2 кг в течение недели;
- ✓ развитие диуретико-ассоциированного осложнения – гиперкалиемии (калий сыворотки > 6 ммоль/л).

При неэффективности первой линии терапии показано применение второй линии диуретической терапии.

3.3.8.5. (A1) Вторая линия диуретической терапии – добавление к максимальной дозе спиронолактона (400 мг/сут) препарата фуросемид:



- ✓ начальная доза фуросемида – 40 мг утром;
- ✓ пошаговое увеличение дозы фуросемида на 40 мг один раз в неделю;
- ✓ максимальная доза фуросемида – 160 мг/сут.

3.3.8.6. (A1) Признаки эффективности диуретической терапии второй линии:

- ✓ положительный диурез;
- ✓ снижение массы тела > 2 кг в течение недели, но < 3,5 кг при наличии только асцита;
- ✓ снижение массы тела > 2 кг в течение недели, но < 7 кг при наличии асцита и периферических отеков.

3.3.8.7. (A1) Мониторинг лабораторных показателей не реже одного раза в неделю в течение первого месяца:

- ✓ сыворотка: клинический анализ, натрий, калий, мочевины, креатинин, билирубин общий, международное нормализованное отношение (МНО), альбумин;
- ✓ моча: клинический анализ, определение суточной экскреции натрия, белка.

*Асцит 2-й степени, выявленный повторно*

3.3.8.8. (A1) Назначение комбинированной диуретической терапии – спиронолактон + фуросемид:

- ✓ начальная доза спиронолактона 100 мг/сут на три приема + фуросемид 40 мг/сут однократно утром;
- ✓ пошаговое увеличение спиронолактона на 100 мг и фуросемида на 40 мг один раз в неделю;
- ✓ максимальная доза спиронолактона – 400 мг/сут и фуросемида – 160 мг/сут.

3.3.8.9. Признаки неэффективности диуретической терапии:

- ✓ снижение массы тела < 2 кг в течение недели;
- ✓ развитие диуретико-ассоциированных осложнений.

3.3.8.10. Признаки эффективности диуретической терапии:

- ✓ положительный диурез;
- ✓ снижение массы тела > 2 кг в течение недели, но < 3,5 кг при наличии только асцита;
- ✓ снижение массы тела > 2 кг в течение недели, но < 7 кг при наличии асцита и периферических отеков.

3.3.8.11. (A1) Мониторинг лабораторных показателей не реже одного раза в неделю в течение первого месяца:

- ✓ сыворотка: клинический анализ, натрий, калий, мочевины, креатинин, билирубин общий, МНО, альбумин;
- ✓ моча: клинический анализ, определение суточной экскреции натрия, белка.

3.3.8.12. (A1) Первая линия терапии:

- ✓ одноэтапный лечебный парацетез большим объемом (> 5 л) при условии показателя МНО < 1,5, тромбоцитов > 40 000/мкл;
- ✓ обязательное условие: замещение альбумином (8 г альбумина/1 л эвакуированной асцитической жидкости);
- ✓ доза диуретиков в день проведения одноэтапного лечебного парацетеза должна быть минимальной, в дальнейшем корректируется в зависимости от степени асцита.

*Асцит 3-й степени*

3.3.8.13. (B1) Цель диуретической терапии – купирование асцита на минимальной дозе диуретических препаратов.

3.3.9. Диуретическая терапия: правила отмены

1. Диуретическая терапия верошпироном должна быть прекращена при повышении калия сыворотки > 6 ммоль/л.
2. Диуретическая терапия фуросемидом должна быть прекращена при снижении калия сыворотки < 3 ммоль/л.
3. Все препараты диуретической терапии должны быть отменены:
  - ✓ при снижении сывороточного натрия < 120 ммоль/л;
  - ✓ развитии признаков ГРС;
  - ✓ прогрессировании ПЭ;
  - ✓ развитии тяжелых судорог.

3.3.10. Понятие рефрактерного асцита

По данным, опубликованным в рекомендациях EASL [1], достигнут международный консенсус в определении состояния «рефрактерный асцит». В настоящее время под термином «рефрактерный асцит» принято понимать невозможность разрешить или предотвратить ранний рецидив

асцита из-за низкого ответа на предпринимаемые терапевтические меры (снижение потребления соли, назначение диуретической терапии) или в случае развития диуретико-ассоциированных осложнений на фоне приема адекватной дозы мочегонных препаратов.

Рефрактерный асцит должен отвечать нескольким критериям:

- длительность: не менее одной недели применения комбинации максимальных доз спиронолактона (400 мг/сут) и фуросемида (160 мг/сут);
- недостаточность ответа на диуретическую терапию: снижение массы тела < 0,8 кг за четыре дня;
- ранний рецидив асцита: появление асцита 2–3-й степени на фоне диуретической терапии в течение четырех недель.

Диуретико-ассоциированные осложнения:

- ✓ ГРС;
- ✓ ПЭ;
- ✓ гипонатриемия (снижение уровня сывороточного натрия на 10 ммоль/л от исходного показателя или абсолютное значение натрия < 125 ммоль/л);
- ✓ гипо/гиперкалиемия (при условии снижения уровня сывороточного калия < 3 ммоль/л или повышения > 6 ммоль/л).

## Заключение

Асцит – практически неминуемое осложнение при естественном течении цирроза печени. Это указывает на неблагоприятный прогноз основного заболевания. Медико-социальная значимость асцита очевидна в силу высокой вероятности летального исхода у пациентов с циррозом печени. Именно поэтому в основу разработки национального руководства по ведению больных с этим заболеванием легли принципы доказательной медицины, предусматривающие наиболее эффективные методы диагностики и лечения. В течение последних лет становление практических рекомендаций для врачей претерпело множество правок, и данные, приведенные в этой статье, сводят



воедино принципы дифференциальной диагностики, правила назначения терапии, критерии эффективности применяемого лечения и вопросы, связанные

с неэффективностью консервативных мероприятий. Учитывая существующие реалии, врачам, курирующим пациентов с декомпенсированными заболеваниями

печени, видимо, следует решать вопрос о постановке больного в лист ожидания трансплантации в РФ сразу после диагностирования первого эпизода асцита. ☉

## Литература

1. *European Association for the Study of the Liver*. 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.
2. *Runyon B.A., Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis // *Hepatology*. 2004. Vol. 39. № 3. P. 841–856.
3. *Park F., Kravetz D.* Ascites. University of California, San Diego. 2010.
4. *Moore K.P., Wong F., Gines P. et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club // *Hepatology*. 2003. Vol. 38. № 1. P. 258–266.
5. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Лечение осложнений цирроза печени. Методические рекомендации для врачей. М.: Литгеппа, 2011. С. 23–35.
6. *Guevara M., Cardenas A., Uriz J., Gines P.* Prognosis in patients with cirrhosis and ascites // *Gines P., Arroyo V., Rodus J., Schrier R.W.* Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. Malden: Blackwell, 2005. P. 260–270.
7. *Plauth M., Cabré E., Riggio O. et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease // *Clin. Nutr.* 2006. Vol. 25. № 2. P. 285–294.
8. *Amodio P., Bemeur C., Butterworth R. et al.* The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus // *Hepatology*. 2013. Vol. 58. № 1. P. 325–336.
9. *Хубутия М.Ш., Попова Т.С., Салтанов А.И.* Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
10. *Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver // *Hepatology*. 2014. Vol. 60. № 2. P. 715–735.
11. *Bajaj J.S., Sanyal A.J., Bell D. et al.* Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 31. № 9. P. 1012–1017.
12. *Blanco Vela C.I., Poo Ramírez J.L.* Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy // *Ann. Hepatol.* 2011. Vol. 10. Suppl. 2. P. S55–59.
13. *Bai M., Yang Z., Qi X. et al.* L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 28. № 5. P. 783–792.
14. *Schmid M., Peck-Radosavljevic M., König F. et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous L-ornithine-L-aspartate on postural control in patients with cirrhosis // *Liver Int.* 2010. Vol. 30. № 4. P. 574–582.
15. *Ndraha S., Hasan I., Simadibrata M.* The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition // *Acta Med. Indones.* 2011. Vol. 43. № 1. P. 18–22.
16. *Mittal V.V., Sharma B.C., Sharma P., Sarin S.K.* A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 23. № 8. P. 725–732.
17. *Sikorska H., Cianciara J., Wiercińska-Drapała A.* Physiological functions of L-ornithine and L-aspartate in the body and the efficacy of administration of L-ornithine-L-aspartate in conditions of relative deficiency // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2010. Vol. 28. № 168. P. 490–495.
18. *Abdo-Francis J.M., Pérez-Hernández J.L., Hinojosa-Ruiz A., Hernández-Vásquez J.R.* Reduction of hospital stay with the use of L-ornithine L-aspartate (LOLA) in patients with hepatic encephalopathy // *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2010. Vol. 75. № 2. P. 135–141.

## Edema Ascites Syndrome: Practical Algorithm

I.G. Bakulin<sup>1,2</sup>, A.A. Varlamicheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department

<sup>2</sup> Moscow State University of Food Production

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

*The article presents summarized data of practical guidelines for general practitioners, gastroenterologists, hepatologists based on recommendations proposed by EASL (European Association for the Study of the Liver, 2010), AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases, 2009) as well as results of large-scale clinical trials.*

**Key words:** liver cirrhosis, ascites, diuretic therapy, hepatorenal syndrome, diuretics-related complications, hepatic encephalopathy



НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ  
РАМН



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ



СОЮЗ ПЕДИАТРОВ  
РОССИИ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ  
ОТДЕЛЕНИЕ



КОМИТЕТ  
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
ПРАВИТЕЛЬСТВА  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА



КОМИТЕТ  
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
ПРАВИТЕЛЬСТВА  
ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

12–13  
декабря  
2014 г.

# VI РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ПРОБЛЕМА XXI ВЕКА. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ-2014»

## В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ В 2014 ГОДУ ПРОВОДЯТСЯ:

- Школа детского аллерголога и пульмонолога
- Школа детского ревматолога
- Школа по детской дерматологии
- Школа повышения квалификации врача-педиатра

## НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Применение стандартов, протоколов и клинических рекомендаций в диагностике и лечении аллергических и иммунопатологических заболеваний у детей
- Рациональная фармакотерапия и качество жизни детей с аллергическими и иммунопатологическими заболеваниями
- Аллергический ринит: проблемы формирования и пути решения
- Бронхиальная астма, клинические рекомендации для педиатров
- Пищевая аллергия у детей
- Атопический дерматит. Вопросы диагностики, лечения и профилактики
- Вакцинация и аллергия. Современные проблемы вакцинопрофилактики
- Хронические артриты у детей: современные подходы к диагностике и лечению
- Генно-инженерная биологическая терапия иммунопатологических заболеваний

## МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

бизнес-центр отеля «Парк Инн Пулковская»,  
пл. Победы, 1, ст. метро «Московская»

## ВРЕМЯ РАБОТЫ:

- 12 декабря: 9:00–18:00
- 13 декабря: 9:00–18:00

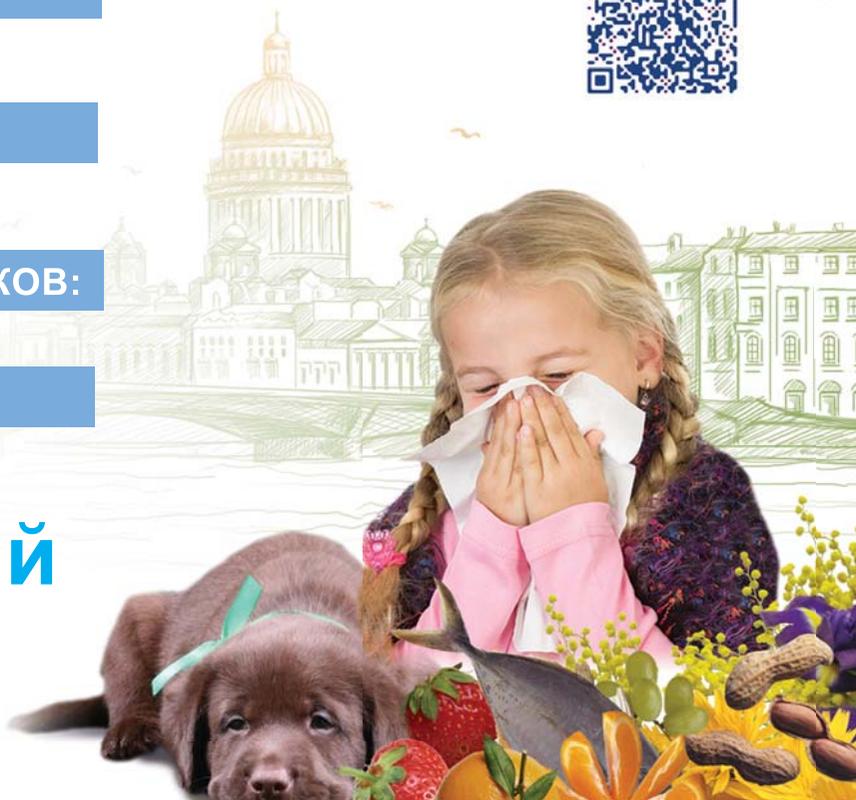
## НАЧАЛО РЕГИСТРАЦИИ УЧАСТНИКОВ:

- 12 декабря с 8.30

## ИНФОРМАЦИЯ НА САЙТЕ:

[www.pediatriya-spb.ru](http://www.pediatriya-spb.ru)

**Вход свободный**  
**NUTRICIA**





<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
университет пищевых  
производств

# Тяжелый алкогольный гепатит у больных алкогольным циррозом печени

А.Г. Брезгин<sup>1</sup>, И.Г. Бакулин<sup>1,2</sup>

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

Алкогольный гепатит, развивающийся на фоне цирроза печени алкогольной этиологии, является одной из главных причин госпитализации больных с заболеваниями печени. При выборе оптимальной лечебной тактики важно разделить данную категорию больных на две группы – с тяжелой формой алкогольного гепатита и нетяжелым поражением печени. При тяжелых формах алкогольного гепатита значительно повышается ранняя летальность (до 50% в течение месяца). При разделении больных на указанные группы используются различные диагностические шкалы (индекс Чайлда – Пью, дискриминантная функция Maddrey (MDF), индексы MELD, GANIS, ABIC). Препаратами выбора для лечения больных с тяжелой формой алкогольного гепатита являются глюкокортикостероиды (ГКС). Эффективность терапии оценивается через неделю после начала их приема с помощью индекса Lille. При неэффективности или наличии противопоказаний к применению ГКС используется пентоксифиллин. При легких формах алкогольного гепатита, циррозе печени класса А и В (по шкале Чайлда – Пью) препаратом выбора может быть адеметионин.

**Ключевые слова:** тяжелый алкогольный гепатит, цирроз печени, алкогольная болезнь печени, глюкокортикостероиды, адеметионин

## Введение

Алкогольная болезнь печени (АБП) является серьезной клинической проблемой, поскольку печень – один из основных органов-мишеней, поражаемых при злоупотреблении алкоголем. Заболеваемость и летальность вследствие алкогольных поражений печени остаются на высоком уровне в течение многих лет не только в России, но и за рубежом [1, 2]. Распространенность циррозов печени (ЦП) алкогольной этиологии среди всех форм ЦП оценить так же трудно, как и дифференцировать смертность от алкогольного и неалкогольного цирроза печени. Как правило, врач, устанавливающий причину летального исхода, не упоминает об алкоголе в свидетельстве о смерти [3]. Именно поэтому необходимы дальнейшие крупные эпидемиологические исследования распространенности АБП в популяции. По данным отделения гепатологии Центрального научно-исследовательского института гас-



троэнтерологии Московского клинического научно-практического центра (ЦНИИГ МКНЦ) Департамента здравоохранения г. Москвы, из 953 больных, находившихся на стационарном лечении, у 584 (61%) пациентов диагностированы различные формы АБП, причем у 385 (66%) из них ЦП алкогольной этиологии. Кроме того, у 105 (17,9%) пациентов отмечался сочетанный вирусно-алкогольный генез ЦП (рис. 1 и 2).

Одним из основных терапевтических мероприятий в лечении алкогольного ЦП и залогом повышения выживаемости данной категории пациентов является соблюдение ими режима полного отказа от алкоголя, что с учетом современных подходов требует координированных усилий гепатологов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, с одной стороны, и наркологов – с другой. Если пациент не способен отказаться от алкоголя, с целью фармакокоррекции данного состояния врач может выбрать один из трех лекарственных препаратов с доказанной эффективностью – дисульфирам, налтрексон и акампросат. Последний в нашей стране не зарегистрирован. Пациенту рекомендуется предварительно пройти детоксикацию. Указанные препараты используются в комбинации с психосоциальной терапией для предотвращения рецидивов, то есть для сохранения полной трезвости. Однако в реальной клинической практике добиться стойкой абстиненции удается далеко не всегда. К тому же, как показывает практика, рецидив алкоголизации в течение первого года развивается в 67–81% случаев [4].

В то же время ряд экспертов указывают, что не все пациенты, принимающие алкоголь, настроены на полное воздержание от его употребления. Показано, что среди пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом, 44–46% способны сократить употребление алкоголя до умеренного, но не готовы полностью отказаться от него [5, 6].

В настоящее время доказано, что ущерб от алкоголя (низкий, средний, высокий, чрезвычайно высокий) зависит от принимаемой суточной дозы алкоголя (Международное руководство Всемирной организации здравоохранения по мониторингу употребления алкоголя и связанного ущерба, 2000).

Данные факты послужили теоретической основой для смены парадигмы терапии алкогольной зависимости: вместо подхода, предполагающего полное воздержание от алкоголя, активно внедряется концепция уменьшения его употребления как цели терапевтического воздействия. В связи с этим одним из перспективных направлений считаются профилактические мероприятия по снижению алкогольной зависимости. В Европе внедряется в практику врачей разных специальностей инновационный подход, предусматривающий постепенное сокращение употребления алкогольных напитков при активном самоконтроле пациента. Это предполагает применение фармакоагентов, среди которых достаточно хорошей доказательной базой обладает налмефен (Селинкро) – антагонист мю и дельта- и парциальный агонист каппа-опиоидных рецепторов. Эффективность и безопасность налмефена продемонстрирована в трех пилотных исследованиях почти у 2000 пациентов из 19 стран Европы [7–9]. Показано, что данный подход способен привести к сокращению употребления алкоголя на 60% после шести месяцев терапии. Внедрение в практику российских врачей такого подхода может значительно улучшить общую ситуацию.

В последнее время помимо различных фармакологических агентов, направленных на уменьшение степени алкогольной зависимости, в клинической практике рекомендуется применять так называемые краткосрочные вмешательства [10], проводимые в форме мотивационного интервью. Цель вмешательств – в доступной форме повысить

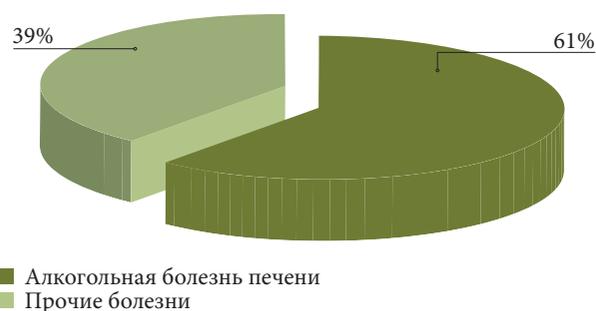


Рис. 1. Доля АБП в общей структуре заболеваний печени (данные отделения гепатологии ЦНИИГ МКНЦ за 2013 г.)



Рис. 2. Структура АБП у больных (n = 534), проходивших лечение в ЦНИИГ МКНЦ в 2012 г.

осведомленность пациента о потенциальных проблемах и последствиях употребления алкоголя. Тем не менее, если пациент с ЦП возобновляет и продолжает прием алкоголя, наиболее вероятным представляется развитие у него алкогольного гепатита.

### Общие положения

В отечественной литературе традиционно принято выделять острую и хроническую форму алкогольного гепатита. Однако в последних рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL),



принятых в 2012 г., применение термина «острый» считается нецелесообразным, поскольку алкогольный гепатит представляет собой обострение хронической АБП и обычно характеризуется длительным течением.

С современных позиций для определения лечебной тактики важно лишь выделение двух форм данного заболевания – тяжелой и нетяжелой. В нашем центре мы используем формулировку «алкогольный гепатит тяжелого течения». Группа тяжелого алкогольного гепатита характеризуется высоким риском ранней летальности (в течение одного-двух месяцев после госпитализации) и требует более активной терапевтической тактики.

## Диагностика

Для оценки степени тяжести алкогольного гепатита сегодня используются прогностические шкалы или индексы. Дискриминантная функция Мэддрей (The modified Maddrey's discriminant function – MDF) – это индекс, который используется в первую очередь. При тяжелых формах алкогольного гепатита его значение превышает 32. Без лечения выживаемость в течение месяца у больных с указанным значением индекса составляет от 50 до 65% [11, 12].

Кроме того, используются шкалы MELD (Model for End-stage Liver Disease – модель конечной стадии заболевания печени), GAHS (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score – шкала алкогольного гепатита Глазго), ABIC (от Age, Bilirubin, INR, Creatinin – возраст, билирубин (общий), International Normalized Ratio (международное нормализованное отношение – МНО), креатинин).

О тяжелой форме алкогольного гепатита свидетельствуют показатели прогностических индексов:

- MDF > 32;
- MELD > 18;
- GAHS > 9;
- ABIC > 9,0.

Кроме того, к пациентам с тяжелой формой относятся больные с печеночной энцефалопатией.

Повышение индекса MELD на

2 балла и более за первую неделю – предиктор летальности в данную госпитализацию [13].

К типичным клинико-лабораторным признакам алкогольного гепатита можно отнести:

- длительный алкогольный анамнез, имевшиеся ранее эпизоды желтухи;
- жалобы на тошноту, снижение аппетита, повышение температуры тела, слабость;
- желтуху различной степени выраженности, значительное увеличение печени, иногда болезненность при ее пальпации (клиническая картина);
- уровень общего билирубина > 80 мкмоль/л, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы. Уровень трансаминаз обычно не более 300 МЕ/л, АСТ/АЛТ – более 2, повышен уровень МНО (биохимический анализ крови);
- абсолютное число нейтрофилов > 7700 клеток/мкл, макроцитоз эритроцитов (общий анализ крови).

При развитии у больного алкогольного гепатита на фоне ЦП отмечаются:

- повышенный риск развития инфекционных осложнений;
- более частые нарушения трофологического статуса тяжелой степени;
- более частое развитие острой почечной недостаточности, наиболее частые причины которой гепаторенальный синдром типа I и острый канальцевый некроз;
- наличие печеночной энцефалопатии, ассоциированной с неблагоприятным прогнозом;
- при продолжении употребления алкоголя смертность в течение года – 30%, в течение пяти лет – 60% [14].

## Клиническое наблюдение

Пациент К. 30 лет поступил в отделение хронических заболеваний печени ЦНИИГ МКНЦ в мае 2014 г. с жалобами на периодический дискомфорт в правом подреберье, увеличение в объеме

живота, пожелтение кожи, общую слабость.

*В анамнезе:* около десяти лет злоупотребляет алкоголем (количество не уточняет). В январе – феврале 2014 г. ежедневно употреблял крепкий алкоголь (около 200 мл в день). В начале марта 2014 г. появилась иктеричность склер, впоследствии – желтушность кожи. С 10 по 14 марта 2014 г. обследовался в клинической инфекционной больнице № 1 г. Москвы: данных о вирусном генезе заболевания не получено, больному установлен диагноз «хронический гепатит алиментарной этиологии в стадии обострения, среднетяжелое течение». Для дальнейшего обследования и лечения переведен в ГКБ № 67 г. Москвы. На основании результатов обследования диагностирован цирроз печени токсического генеза, активный, в стадии субкомпенсации. Печеночно-клеточная недостаточность. Портальная гипертензия. Токсическая полиневропатия, энцефалопатия, хронический гастрит, хронический панкреатит, формирующиеся кисты поджелудочной железы. Выписан с некоторым улучшением: уменьшились желтуха, слабость. После выписки продолжал прием омепразола, Гептора (800 мг/сут перорально), фуросемида (40 мг два раза в неделю), верошпирона (50 мг/сут), креона, сорбифера.

Поступил в МКНЦ на плановое обследование и лечение.

*Данные физикального обследования при поступлении:* общее состояние средней степени тяжести. Телосложение астеническое. Питание пониженное (индекс массы тела – 18,1 кг/м<sup>2</sup>), атрофия мышц плечевого пояса. Кожа и склеры иктеричные, множественные сосудистые телеангиоэктазии на коже груди и верхних конечностей. Легкая пастозность голеней и стоп. При аускультации дыхания везикулярное, частота дыхательных движений – 14 в минуту. Тоны сердца приглушены, 1 тон на верхушке ослаблен, шумов нет, ритм правильный, час-



тота сердечных сокращений – 80 в минуту, артериальное давление – 120/60 мм рт. ст. на обеих руках. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот в объеме умеренно увеличен, при поверхностной пальпации мягкий, несколько вздут, безболезненный. Печень выступает на 20 см за край реберной дуги по правой среднеключичной линии, край закруглен, плотный, безболезненный. Селезенка выступает за край реберной дуги на 3 см. Стул – ежедневно, полуоформлен, без патологических примесей. Диурез в норме.

*Результаты лабораторно-инструментального обследования.* Общий анализ крови: признаки гиперхромной макроцитарной анемии легкой степени (гемоглобин – 99 г/л), латентной тромбоцитопении (тромбоциты – 121 000/мкл), легкой лейкопении (3,6 тыс/мкл). Общий анализ мочи: уробилиноген – 34 мкмоль/л, билирубин – более 170 мкмоль/л, остальные показатели без особенностей.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 533 мкмоль/л, прямой – 235 мкмоль/л, АЛТ – 78 Е/л, АСТ – 452 Е/л, щелочная фосфатаза – 403 Е/л, умеренно выраженный синдром гепатодепрессии (протромбин – 63%, альбумин – 31,2 г/л), умеренно выраженные электролитные расстройства (гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия).

Серологических маркеров вирусных гепатитов В и С не обнаружено.

Ультразвуковое исследование брюшной полости: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, признаки портальной гипертензии, небольшого асцита.

Эзофагогастродуоденоскопия: признаки гастростаза, портальной гастропатии.

Диагностический лапароцентез из-за малого количества асцитической жидкости не выполнялся.

У больного диагностирован цирроз печени алкогольной этиологии, класс С, 11 баллов по шкале Чайлда – Пью, 21 балл по шкале

MELD. Алкогольный гепатит тяжелого течения. Портальная гипертензия: расширение воротной и селезеночной вен, спленомегалия. Гиперспленизм (латентная тромбоцитопения, лейкопения). Асцит 1-й степени. Энцефалопатия смешанного генеза. Хронический панкреатит, стихающее обострение. Хронический гастрит, нестойкая ремиссия.

В силу наличия признаков алкогольного гепатита тяжелого течения и отсутствия противопоказаний больному был назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут (перорально). Проводилась патогенетическая терапия: внутривенно инфузии электролитов. Больной получал витамины группы В, препараты урсодезоксихолевой кислоты (750 мг/сут), антагонисты альдостерона, петлевые диуретики, полиферментные препараты, блокаторы протонной помпы, фторхинолоны (перорально). Через семь дней после начала терапии преднизолоном уровень общего билирубина снизился с исходных 533 до 440 мкмоль/л, индекс Lille составил 0,096. Было принято решение о продолжении терапии преднизолоном.

Пациента выписали на 26-е сутки на амбулаторное лечение со значительным клинико-лабораторным улучшением. Достигнут значительный регресс синдрома холестаза (при выписке уровень общего билирубина составил 150 мкмоль/л).

### **Лечение тяжелых форм алкогольного гепатита**

Современные подходы к лечению АБП подразумевают несколько основных направлений.

1. Полное прекращение употребления алкоголя. Как уже отмечалось, вместо подхода, предполагающего полное воздержание от алкоголя, активно внедряется концепция уменьшения его потребления как цели терапевтического воздействия. Однако при тяжелых формах поражения печени речь может идти только о полном отказе от алкоголя.

2. Обеспечение сбалансированной полноценной диеты: суточный калораж – 2500–2800 ккал (35–40 ккал/кг), содержание белка – 1,5 г/кг массы тела. Если обеспечить адекватный суточный рацион не представляется возможным (пациент не может или не хочет питаться), следует решить вопрос о нутритивной поддержке с помощью энтерального, парентерального или смешанного питания.

3. Патогенетическая терапия (глюкокортикостероиды (ГКС), антицитокиновые препараты).

4. Симптоматическая терапия, направленная на коррекцию трофологического статуса (белковых, электролитных нарушений), неврологических расстройств и изменений в психоэмоциональной сфере (чаще в рамках абстинентного синдрома), кардиальной дисфункции, лечение сопутствующей патологии (панкреатит, гастропатии). Учитывая риск развития энцефалопатии Вернике и наличие полиневропатии, рекомендуется применять витамины группы В.

5. Профилактика и лечение осложнений ЦП (асцит, гепаторенальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит и др.) [15].

При поступлении больных в стационар, а также в ходе лечения необходим повторный мониторинг на наличие инфекционных осложнений (прежде всего спонтанного бактериального перитонита, пневмонии, уроинфекции), поскольку при поступлении около 25% больных имеют признаки различных инфекционных осложнений [16]. Необходимо помнить, что лейкоцитоз и лихорадка при алкогольном гепатите могут быть не только маркерами бактериальной инфекции, но и показателями его высокой активности. Поэтому при наличии длительной лихорадки целесообразно регулярно проводить исследования крови, мочи, асцитической жидкости, повторные посевы крови на стерильность, прокальцитониновый тест.



Вместе с тем даже в отсутствие четких данных о наличии инфекции при алкогольном гепатите тяжелого течения антибактериальная терапия может быть назначена с профилактической целью. При этом правила назначения антибиотиков такие же, как при ЦП и его осложнениях. Препаратами выбора являются цефалоспорины третьего поколения, фторхинолоны, назначаемые парентерально. В качестве дополнительного антибактериального средства для деконтаминации кишечника используется рифаксимин.

6. Трансплантация печени на стадии декомпенсированного ЦП. К сожалению, в России она пока малодоступна. В то же время вопрос о трансплантации печени при алкогольном гепатите неоднозначен как с медицинской, так и с этической точки зрения. Учитывая, что длительность воздержания от алкоголя до трансплантации печени позволяет прогнозировать, сможет ли пациент отказаться от алкоголя после операции, многие трансплантационные центры требуют от пациентов воздерживаться от алкоголя не менее шести месяцев, прежде чем решится вопрос о проведении трансплантации печени. Тем не менее метаанализ 32 исследований показал, что шестимесячное воздержание перед трансплантацией печени не является абсолютным предиктором отсутствия рецидивов после нее. Более сильными предикторами выступают мотивация пациента, социальная поддержка и наличие сопутствующих психических расстройств [17]. Показано, что рецидивы после трансплантации печени отмечаются в 60–70% случаев, тогда как избыточное употребление алкоголя (две порции в день) только в 15–20% [18]. Более того, риск отторжения трансплантата или повторного формирования ЦП при избыточном употреблении алкоголя составляет 20%. Иными сло-

вами, это менее 5% пациентов, которым выполняется трансплантация печени [19]. Таким образом, при алкоголизме риск рецидива после трансплантации печени будет определяться не только таким показателем, как воздержание от алкоголя в течение шести месяцев. Именно поэтому крайне важно включать больных в социальную программу реабилитации.

### Глюкокортикостероиды

ГКС являются основной группой препаратов, используемых при тяжелых формах алкогольного гепатита. В последнем метаанализе Cochrane (2008 г.) указано, что ГКС значительно снижали четырехнедельную смертность в ряде исследований с участием больных с дискриминантной функцией (MDF > 32) или печеночной энцефалопатией [20]. Механизм действия ГКС заключается в подавлении гиперактивного иммунного ответа, цитокин-индуцированного воспаления печени. Поэтому при наличии признаков тяжелого алкогольного гепатита (MDF > 32, MELD > 18, GAMS > 9, ABIC > 9,0) и при отсутствии противопоказаний должны быть назначены ГКС. Рекомендуются дозы: 40 мг/сут в расчете на преднизолон перорально в течение четырех недель, далее – постепенное снижение дозы с полной отменой препарата в течение двух недель. Критерием эффективности данной терапии является индекс Lille: при его значении < 0,45 через неделю терапии применение ГКС считается эффективным (то есть на ГКС-терапию есть ответ), что позволяет продолжать ее; при значении > 0,45 рекомендовано прекращение терапии (отсутствие ответа на ГКС). В последнем случае у пациента плохой прогноз, что требует применения альтернативных методов терапии, и/или методов экстракорпоральной детоксикации (например, альбуминовый диализ или МАРС (молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система)), и/или консульта-

ции трансплантолога для решения вопроса о трансплантации печени.

Противопоказания к назначению ГКС:

- гастроинтестинальные кровотечения (за последние две недели);
- наличие текущих инфекционных осложнений, в том числе сепсиса (однако после адекватной антибактериальной терапии ГКС могут быть вновь рассмотрены в качестве препарата выбора);
- острый панкреатит;
- острая почечная недостаточность;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- декомпенсированный сахарный диабет.

Обратите внимание: в ряде сообщений указано на повышение ранней смертности на фоне применения ГКС при индексе Мэддрей > 54 [21].

### Пентоксифиллин

При отсутствии эффекта от ГКС (индекс Lille от 0,45 до 0,56, отсутствие значимого снижения уровня общего билирубина) или наличии противопоказаний к ним в настоящее время в рекомендациях EASL по лечению АБП предлагается использовать пентоксифиллин. Механизм его действия заключается в угнетении фосфодиэстеразы и накоплении циклического аденозинмонофосфата, а также в реализации антицитокинового эффекта (анти-ФНО (фактор некроза опухоли)). Так, у больных с тяжелыми формами алкогольного гепатита при применении пентоксифиллина было выявлено увеличение шестимесячной выживаемости по сравнению с группой плацебо, что было связано со значительным снижением частоты развития гепаторенального синдрома [22]. Дозы пентоксифиллина: по 400 мг три раза в день внутрь в течение четырех недель.

Наиболее частые побочные эффекты на фоне приема пентоксифиллина – тошнота и рвота. Отметим, что были предприня-



# Алгоритм восстановления

- Гепатопротектор с прямым антитоксическим и комплексным восстанавливающим действием на клетки печени
- Уникальное поливалентное действие, сочетающее нейропротективный и антидепрессивный эффект
- Уверенная защита от внутрипеченочного холестаза
- Терапевтически эквивалентен оригинальному препарату

veropharm   
**Гептор**

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин)  
Таблетки 400 мг № 20  
Лиофилизат для приготовления раствора 400 мг № 5



Регистрационное удостоверение № ЛСР-001820 — таблетки  
Регистрационное удостоверение № ЛСР-006254/10 — лиофилизат

Реклама



ты попытки комбинировать ГКС и пентоксифиллин. Однако эта комбинация не увеличивает выживаемость больных при алкогольном гепатите.

## Адеметионин

Препаратами выбора при алкогольном гепатите легкого и среднетяжелого течения являются метаболические препараты, в частности адеметионин. Как известно, адеметионин восстанавливает запасы внутриклеточного глутатиона и структуру биомембран, участвует в регенерации печеночной паренхимы, а также подавляет избыточную продукцию провоспалительных цитокинов и оксида азота. Адеметионин назначают парентерально или перорально в средней дозе 1600 мг/сут в течение трех месяцев и более, длительность курса определяют индивидуально.

Считается, что адеметионин ускоряет нормализацию биохимических показателей и регресс патологических изменений печени при стеатозе, алкогольном гепатите и компенсированном алкогольном ЦП. Так, J. Mato показал, что пероральное применение адеметионина в дозе 1200 мг/сут на протяжении двух лет приводило к достоверному снижению летальности и потребности в трансплантации печени по сравнению с группой плацебо у больных алкогольным ЦП класса А и В по

шкале Чайлда – Пью – 12 и 29% соответственно. При этом количество пациентов, прекративших и продолживших употреблять алкоголь, в обеих группах было сопоставимо [23].

Вместе с тем в рекомендациях EASL «Диагностика и лечение алкогольной болезни печени» (2012) указано на необходимость дальнейшего изучения эффективности адеметионина у больных ЦП.

## N-ацетилцистеин

В последние годы представлены данные об эффективности применения при алкогольном гепатите тяжелого течения комбинированной терапии ГКС и N-ацетилцистеином, что улучшало показатели выживаемости в течение месяца по сравнению с монотерапией ГКС [24]. Кроме того, на фоне такой терапии реже развивались инфекционные осложнения и гепаторенальный синдром. Однако показатели шестимесячной выживаемости больных между двумя группами достоверно не отличались. Показано, что для определения оптимальной длительности терапии N-ацетилцистеином и изучения стратегии его применения необходимы дальнейшие исследования.

## Ингибиторы ФНО-альфа

Имеются данные об изучении эффективности при алкогольном гепатите препаратов анти-

цитокинового ряда (инфликсимаба и этанерцепта), которые первоначально продемонстрировали благоприятный эффект в ряде небольших пилотных исследований у больных с тяжелым алкогольным гепатитом. Однако эти результаты не удалось подтвердить в рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании препарата [25, 26]. При лечении ингибиторами ФНО-альфа были зафиксированы высокий риск инфекционных осложнений и повышение летальности. В настоящее время применение препаратов этой группы не рекомендовано.

## Заключение

Развитие тяжелого алкогольного гепатита на фоне цирроза печени сопряжено с риском ранней летальности. Для установления степени тяжести алкогольного гепатита и оценки прогноза целесообразно использовать прогностические индексы (MDF, MELD, GAHS, ABIC). Установление тяжелой степени заболевания требует более активной терапевтической тактики, включающей применение ГКС, адеметионина, рациональное антибактериальное лечение, проведение методов экстракорпоральной детоксикации, рассмотрение вопроса о трансплантации печени. ●

## Литература

1. Zatoński W.A., Sulkowska U., Mańczuk M. et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe // *Eur. Addict. Res.* 2010. Vol. 16. № 4. P. 193–201.
2. Leon D.A., Collier T. Trends in mortality from liver cirrhosis in Europe in EASL meeting on alcoholic liver disease. Athens, 2010.
3. Bell G., Cremona A. Alcohol and death certification: a survey of current practice and attitudes // *Br. Med. J.* 1987. Vol. 295. № 6590. P. 95.
4. Tilg H., Kaser A. Management of acute alcoholic hepatitis // Prevention and intervention in liver disease. Madrid: IASL-EASL Postgraduate Course, 2002. P. 28–37.
5. Heather N., Adamson S.J., Raistrick D. et al. Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: I. Baseline differences between abstinence and non-abstinence groups // *Alcohol. Alcohol.* 2010. Vol. 45. № 2. P. 128–135.
6. Hodgins D.C., Leigh G., Milne R., Gerrish R. Drinking goal selection in behavioral self-management treatment of chronic alcoholics // *Addict. Behav.* 1997. Vol. 22. № 2. P. 247–255.
7. Mann K., Bladström A., Torup L. et al. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene // *Biol. Psychiatry.* 2013. Vol. 73. № 8. P. 706–713.
8. Gual A., He Y., Torup L. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23. № 11. P. 1432–1442.
9. Van den Brink W., Sørensen P., Torup L. et al. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised



- controlled study // *J. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 28. № 8. P. 733–744. [Epub ahead of print].
10. University of Sheffield Guidance Title: Prevention and early identification of alcohol use disorders in adults and young people. Final draft of Report 2 to the National Institute for Health & Clinical Excellence. Sheffield: The University of Sheffield, School of Health and Related Research (ScHARR), 2009.
  11. Carithers R.L. Jr., Herlong H.F., Diehl A.M. et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial // *Ann. Intern. Med.* 1989. Vol. 110. № 9. P. 685–690.
  12. Phillips M., Curtis H., Portmann B. et al. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 44. № 4. P. 784–790.
  13. Srikureja W., Kyulo N.L., Runyon B.A., Hu K.Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 42. № 5. P. 700–706.
  14. Jepsen P., Ott P., Andersen P.K. et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study // *Hepatology.* 2010. Vol. 51. № 5. P. 1675–1682.
  15. Бакулин И.Г., Винницкая Е.В. Профилактика и лечение некоторых осложнений при циррозе печени // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 7. Спецвыпуск. С. 8–14.
  16. Louvet A., Wartel F., Castel H. et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 137. № 2. P. 541–548.
  17. McCallum S., Masterton G. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review of psychosocial selection criteria // *Alcohol. Alcohol.* 2006. Vol. 41. № 4. P. 358–363.
  18. DiMartini A., Day N., Dew M.A. et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease // *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12. № 5. P. 813–820.
  19. Cannesson A.D., Paqueaux G.-P., Boleslawski E. et al. Prevalence and natural history of recurrent alcoholic cirrhosis after liver transplantation // *Hepatology.* 2012. 56: 506A.
  20. Rambaldi A., Saconato H.H., Christensen E. et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 27. № 12. P. 1167–1178.
  21. Mendenhall C., Roselle G.A., Gartside P., Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1995. Vol. 19. № 3. P. 635–641.
  22. Akriviadis E., Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 119. № 6. P. 1637–1648.
  23. Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30. № 6. P. 1081–1089.
  24. Nguyen-Khac E., Thevenot T., Piquet M.A. et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 19. P. 1781–1789.
  25. Naveau S., Chollet-Martin S., Dharancy S. et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis // *Hepatology.* 2004. Vol. 39. № 5. P. 1390–1397.
  26. Boetticher N.C., Peine C.J., Kwo P. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 135. № 6. P. 1953–1960.

## Severe Alcoholic Hepatitis in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis

A.G. Brezgin<sup>1</sup>, I.G. Bakulin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department*

<sup>2</sup> *Moscow State University of Food Production*

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

*Alcoholic hepatitis associated with alcoholic liver cirrhosis represents one of the main causes of hospitalization of patients with liver diseases. To choose optimal therapeutic tactics it is necessary to divide this cohort of patients into two groups – patients with severe alcoholic hepatitis and mild liver injury. It was found that early mortality (up to 50% within a month) was substantially elevated under severe alcoholic hepatitis. Different diagnostic scales are used to divide patients into these groups (Child-Pugh Index, Maddrey's Discriminant Function (MDF), MELD, GAHS, and ABIC scores). Glucocorticosteroids (GCS) are the drugs of choice used in treatment of patients with severe alcoholic hepatitis. Therapeutic efficacy was assessed one week after the onset of treatment by using Lille score. In case of treatment failure or contraindications for using GCSs, pentoxifylline is applied. Ademetionine is a drug of choice used for treatment of mild alcoholic hepatitis as well as class A and B liver cirrhosis (according to Child-Pugh Index).*

**Key words:** *severe alcoholic hepatitis, liver cirrhosis, alcoholic liver disease, glucocorticosteroids, ademetionine*



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
университет пищевых  
производств

# Лекарственно-индуцированная организуемая пневмония – редкое нежелательное явление при противовирусной терапии цирроза печени HCV-этиологии

И.Г. Бакулин<sup>1,2</sup>, Н.Х. Дианова<sup>1</sup>, Ю.М. Юнусова<sup>1</sup>, Е.В. Рейзен<sup>1</sup>

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

*В статье представлен случай развития интерферон-индуцированной организуемой пневмонии у пациента с циррозом печени HCV-этиологии при проведении тройной противовирусной терапии.*

**Ключевые слова:** противовирусная терапия, тройная терапия, цирроз печени, организуемая пневмония, глюкокортикостероиды

## Введение

Несмотря на активное внедрение в клиническую практику мало-доступных безинтерфероновых комбинаций противовирусной терапии (ПВТ) по поводу HCV-инфекции, препаратами выбора у пациентов остаются схемы ПВТ, содержащие пегилированный интерферон (ПЭГ-ИФН-альфа) и рибавирин. Именно эти препараты требуют тщательного мониторинга и коррекции доз при проведении ПВТ у пациентов с циррозом печени (ЦП). В настоящее время в России стандартом лечения пациентов с генотипом 1 считается тройная терапия с применением ингибиторов протеазы (ИП) теллапревира, боцепревира, симепревира. Имеются данные об эффективности тройной терапии в российской популяции с приме-

нением теллапревира у пациентов с фиброзом и циррозом, включенных в программу раннего доступа. Частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) составила у пациентов, ранее не получавших лечения, 82%, у пациентов с рецидивом – 96% и пациентов с «нулевым» ответом – 67%. Такие результаты скорее всего обусловлены преобладанием в России пациентов с генотипом 1b, при котором применение ИП эффективнее, чем при генотипе 1a [1].

По данным Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии Московского клинического научно-практического центра (ЦНИИГ МКНЦ), за три квартала 2014 г. на стационарном лечении находилось 94 пациента с ЦП HCV-этиологии, 14 из них получали ПВТ. При этом

стандартную терапию (ПЭГ-ИФН-альфа-2а и рибавирин) получали восемь пациентов, тройную ПВТ с ИП – шесть. Отметим, что из шести пациентов у двоих терапия была прервана досрочно: у одного пациента отмечалась декомпенсация основного заболевания с развитием асцита, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, впоследствии зафиксирован рецидив виремии, у другого – развитие лекарственно-индуцированной организуемой пневмонии. У пяти пациентов констатирован непосредственный вирусологический ответ.

У всех пациентов отмечались гематологические нежелательные явления (НЯ) различной степени. Кроме того, зафиксированы такие НЯ, как теллапревир-индуцированный дерматит и организуемая пневмония.

Как известно, общая частота побочных эффектов, вследствие которых ПВТ может быть прекращена, составляет в среднем около 10–14%. Помимо распространенных и хорошо изученных гриппоподобных симптомов, психиатрических нарушений, гематологических, кожных НЯ встреча-



ются более редкие: лекарственно-индуцированные аутоиммунные и пневмотоксические (интерстициальный фиброз легких, облитерирующий бронхиолит, легочный гранулематоз).

### **Организуемая пневмония: современное представление об этиопатогенезе, диагностике, лечении**

В настоящее время клиницисты и морфологи особое внимание уделяют организуемой пневмонии (ОП) (синонимы: облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией, пролиферативный бронхиолит). В большинстве случаев причина развития заболевания остается неясной [2]. Однако в ряде случаев развитие ОП связывают с системными заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный артрит) и триггерными агентами различной природы, в том числе лекарственными средствами (амиодарон, препараты золота и др.) [3].

Поражение легких лекарственной этиологии возникает из-за токсического или аллергического воздействия на паренхиму легких и приводит к повреждению легочных сосудов, агрегации воспалительных клеток. В 1994 г. японские исследователи отметили связь между развитием ОП и терапией интерферонами [4]. Как известно, интерфероны – многофункциональные белки, не только обладающие противовирусной активностью, но и влияющие на клеточную дифференцировку, выработку антигенов, регулирующих активность естественных киллеров и цитотоксичных Т-лимфоцитов, приводящих к ингибированию ангиогенеза. Таким образом, ОП дополняет спектр пневмотоксических НЯ, возникающих на фоне ПВТ с использованием интерферонов в 0,4% случаев [5].

Распространенность заболевания ОП – шесть-семь случаев на 100 000 населения [6]. Заболевание встречается в основном у пациентов в возрасте 50–60 лет независимо от пола. Типичные жалобы при ОП: непродуктивный

кашель, одышка и лихорадка на протяжении нескольких месяцев. Часто (до 41% случаев) лихорадка носит интермиттирующий характер. В 23% случаев лихорадка острая, требует дифференциального диагноза с бактериальной пневмонией. В 30–50% случаев ОП манифестирует гриппоподобным состоянием [7].

Отличительными признаками патологического процесса при компьютерной томографии (КТ) и высокоразрешающей КТ являются двухсторонние участки уплотнения легочной ткани, расположенные преимущественно в нижних долях легких, кортикальных отделах или перибронхиально. Типичный признак – утолщение стенок бронхов и расширение их просвета в зонах уплотнения. Иногда в прилежащей легочной ткани обнаруживают очаговые образования разного размера. Подобные изменения обычно выявляют у больных с так называемой затяжной пневмонией. Основным, но необязательным отличием ОП от затяжной пневмонии является двухсторонний характер изменений в легких и длительное сохранение таких изменений несмотря на проводимую антибактериальную терапию. Зоны уплотнения легочной ткани по типу матового стекла выявляются у большинства больных с нормальным иммунным статусом и почти у всех пациентов с иммунодефицитом. В последнем случае изменения могут быть единственным проявлением патологического процесса. Описаны также атипичные проявления ОП в виде очаговой диссеминации или одиночных патологических образований, напоминающих злокачественную опухоль. Часто встречается двухсторонняя криптогенная (идиопатическая) пневмония – 60–70%. На долю ОП в прикорневой зоне приходится 25–30% случаев, в верхушке – 20–30% [7].

Рутинные лабораторные исследования неспецифичны. Обычно выявляются лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, эозинофилия, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [8]. Аутоантитела всегда отрицательны или присутствуют в очень низком

титре [9]. Отмечается увеличение титра интерлейкинов [9, 10, 11]. Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) проводится для исключения других заболеваний, способных имитировать ОП, прежде всего эозинофильной пневмонии и интерстициального легочного фиброза. При ОП данные БАЛ представляют микст белых клеток крови: как правило, преобладают лимфоциты – 65%, нейтрофилы – до 10%, эозинофилы – около 5%. Остальные клетки представлены макрофагами, плазматическими клетками, редко эпителиальными клетками [9]. Дифференциальный диагноз ОП проводят с бактериальной пневмонией, хронической эозинофильной пневмонией, бронхоальвеолярным раком и лимфомой легких.

Единственный метод лечения ОП – терапия глюкокортикостероидами (ГКС). Авторы многочисленных исследований рекомендуют применять преднизолон в дозе 1–1,5 мг/кг в течение 2–4 недель. Если состояние пациента стабильное, впоследствии дозу можно снизить до 0,5 мг/кг и поддерживать ее в течение 3–6 месяцев [12, 13]. В большинстве случаев клиническое улучшение наступает на второй-третий день. Через месяц рентгенологические изменения полностью регрессируют. Мониторинг состояния рекомендовано проводить каждые 4–6 недель. Общая длительность терапии ГКС может составлять 6–12 месяцев, поскольку не исключен рецидив заболевания. При тяжелом течении к терапии добавляют циклофосфамид в дозе 1–2 мг/кг с постепенным увеличением дозы до 150 мг/сут [14, 15]. При использовании ГКС прогноз заболевания обычно благоприятный [7, 11].

### **Клиническое наблюдение**

Больной М., 49 лет (1967 г.р.), в ноябре 2013 г. обратился в отделение хронических заболеваний печени ЦНИИГ МКНЦ для дообследования и решения вопроса о ПВТ.

*Из анамнеза:* ранее длительно занимался убоем крупного и мелкого рогатого скота, злоупотреблял



Таблица. Результаты лабораторного обследования при проведении ПВТ

Показатель	Исходные данные	Противовирусная терапия, недели				Период наблюдения, недели	
		2	4	12	24	4	24
HCV RNA, МЕ/мл	$7,0 \times 10^5$	–	$4,4 \times 10^3$	(-)отр.	(-)отр.	(-)отр.	(-)отр.
АЛТ, Е/л	43	45	54	181,7	71,9	32,4	87,8
АСТ, Е/л	45	43	35	154,7	48	17,9	29,4
Альбумин, г/л	45,5	–	42,2	33,3	38,4	43,7	44,5
Железо, мкмоль/л	–	–	31,8	13	4,4	11,3	–
МНО	1,03	–	109	1,28	1,09	–	1,05
Протромбин, %	104	–	89,8	76,8	89,8	–	100
Гемоглобин, г/л	121	125	111	90	95	131	156,7
Эритроциты, млн/мкл	5,02	5,0	4,1	2,76	3,17	4,48	5,15
Тромбоциты, тыс/мкл	101,6	60	87	41	153	115	93,3
Лейкоциты, тыс/мкл	4,67	4,5	2,5	2,3	3,73	5,61	8,5
Нейтрофилы, тыс/мкл	2,7	2,6	0,9	1,7	2,4	3,4	5,4

Примечание. HCV RNA – вирусная нагрузка, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение.

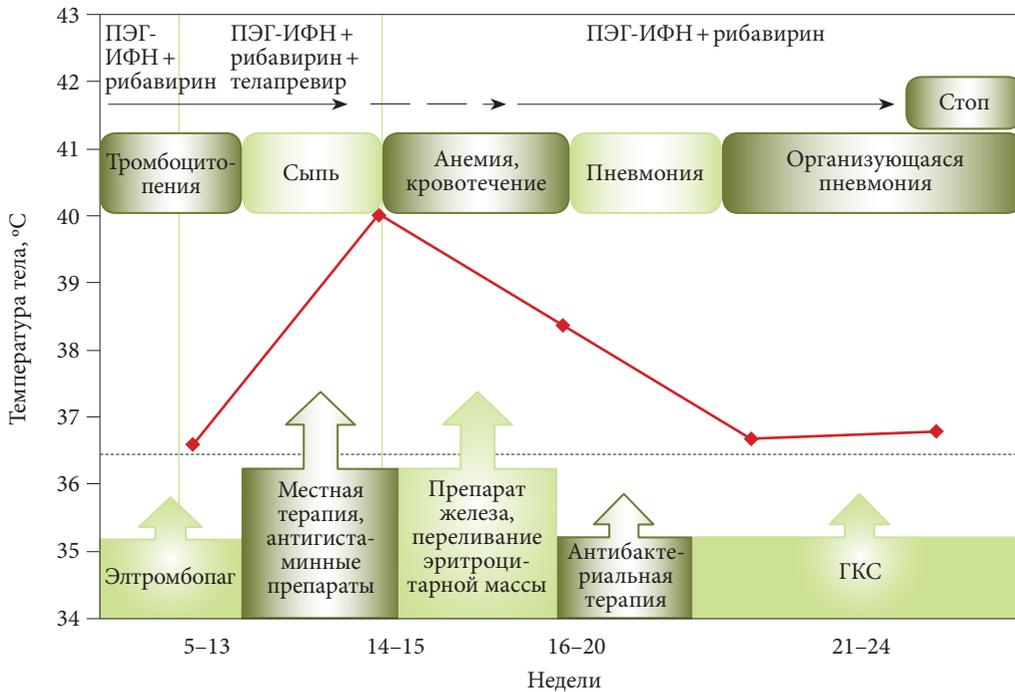


Рис. 1. Динамика клинико-лабораторных показателей у больного М. при проведении ПВТ

алкоголем, с 2010 г. не работает. В 2010 г. впервые выявлены маркеры HCV-инфекции, установлен хронический гепатит С (ХГС). В августе 2013 г. находился на стационарном лечении по поводу острого кровотечения из варикозно расширенных вен прямой кишки.

При обследовании установлен цирроз печени HCV-этиологии, осложненный асцитом. После дообследования больному установлен диагноз цирроза печени HCV-этиологии, класс А (5 баллов) по шкале Чайлда – Пью, MELD – 7, умеренной

степени активности, в стадии репликации (генотип 1b, высокая вирусемия), ИЛ-28В-СТ-генотип, степень фиброза F4 (по данным фиброэластометрии). Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 1-й степени, расширение воротной вены. Спленомегалия. Гиперспленизм: тромбоцитопения и анемия легкой степени. Хронический комбинированный геморрой, вне обострения. Артериальная гипертензия 2-й степени. Острые эрозии желудка. Эрозивный бульбит. Хронический дуоденит.

Рекомендована ПВТ: ПЭГ-ИФН-альфа-2а (в дозе 180 мкг в неделю) и рибавирин (1200 мг/сут).

Исходные лабораторные показатели перед ПВТ представлены в таблице. Обращало на себя внимание наличие латентной тромбоцитопении (101 тыс/мкл), отсутствие признаков гепатодепрессии (альбумин – 45,5 г/л), минимальные проявления цитолитического синдрома (аланинаминотрансфераза (АЛТ)/аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 43/45 Е/л).

Через две недели ПВТ в клиническом анализе крови отмечено снижение всех показателей: гемоглобин – 120 г/л, тромбоциты – 60 тыс/мкл, лейкоциты – 4,5 тыс/мкл. С целью коррекции тромбоцитопении был назначен элтромбопаг 25 мг/сут.

Через четыре недели ПВТ было констатировано снижение вирусемии – уровень HCV РНК уменьшился на 3log10 (до  $4,4 \times 10^3$  МЕ/мл). Однако, учитывая отсутствие быстрого вирусологического ответа, а также наличие неблагоприятных предикторов УВО (генотип 1, ИЛ-28В-СТ-генотип, высокая вирусная нагрузка, мужской пол, возраст старше 40 лет, вес более 75 кг, цирроз печени), пациенту рекомендовали перейти на тройную ПВТ с добавлением к стандартному лечению теллапревира (ингибитор протеазы NS3A) в дозе 2250 мг/сут (рис. 1).

Через восемь недель тройной ПВТ больной отметил першение в горле, повышение общей слабости, учащение носовых кровотечений, в связи с чем пациенту была пред-



ложена госпитализация в ЦНИИГ для коррекции терапии. При поступлении состояние удовлетворительное. Кожа смуглой окраски, кожа тыльной стороны обеих кистей сухая, шелушится. На коже плеч, груди – множественные телеангиоэктазии, в области плеч следы от инъекции ПЭГ-ИФН. Гиперемия передних дужек, пальпируется нижнеподчелюстной лимфатический узел слева, размер 1,5 см, безболезненный. Печень: нижний край левой доли выступает из-под края реберной дуги на 9–10 см, плотный, бугристый, селезенка +4 см из-под края левой реберной дуги. Размеры по Курлову 17×15×9 см. Со стороны других органов и систем без особенностей.

**Клинический анализ крови:** анемия средней степени (гемоглобин – 81 г/л), тромбоцитопения средней степени (67 тыс/мкл), легкая лейкопения (2,01 тыс/мкл), СОЭ – 29 мм/ч. **Биохимический анализ:** проявления умеренного цитолиза (АЛТ/АСТ – 181/155 Е/л), гипоальбуминемия легкой степени (33,3 г/л). С учетом развития тяжелой анемии дозу рибавирина снизили до 200 мг (ранее ввиду развития рибавирин-индуцированной анемии проводилось пошаговое снижение).

**Консультация ЛОР-врача:** субатрофический фарингит, хронический ларингит; назначена небулайзерная терапия Флуимуцилом № 10.

Через *десять недель* тройной ПВТ у больного отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр, появление на коже рук, туловища, задней поверхности бедра розеолезных высыпаний (рис. 1), склонных к слиянию, шелушащихся, сопровождающихся зудом.

**Консультация дерматовенеролога:** лекарственная сыпь – телопревирин-индуцированный дерматит средней степени тяжести (диффузная сыпь с поражением менее 50% площади поверхности тела).

Несмотря на комплексную терапию (Эриус 5 мг/сут, Атаракс 50 мг/сут, мазь Тридерм два раза в сутки), в течение нескольких последующих дней отмечалось прогрессирование кожных проявлений. Это расценивалось как тяжелая кожная нежелательная

реакция и потребовало отмены телопревира при сохранении стандартной терапии ПЭГ-ИФН-альфа-2а (в дозе 180 мкг/нед) + рибавирин (200 мг/сут).

В течение *последующих шести недель* у больного сохранялась лихорадка фебрильного характера, периодически с ознобами, что потребовало активного дифференциально-диагностического поиска и исключения инфекционной причины лихорадки. Для уточнения генеза лихорадки было проведено комплексное обследование: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиография, рентгенография легких, общий анализ крови, прокальцитонинный тест, бактериальный посев мочи и крови, аутоантигенный статус. В результате тщательного обследования в динамике каких-либо данных об инфекционном процессе, а также аутоиммунной природе лихорадки не выявлено.

**Консультация инфекциониста:** исключены заболевания дизентерийной и тифо-паратифозной групп, антропозоонозные заболевания, риккетсиоз, бруцеллез, малярия.

Наличие отрицательного диаскинтеста позволило фтизиатру исключить туберкулез.

Больному провели эмпирическую антибактериальную (рифаксимин 800 мг/сут в течение недели) и противогрибковую (флуконазол 200 мг/сут пять дней) терапию, что не привело к отчетливому регрессу лихорадки.

Все это время пациент получал двойную ПВТ: доза рибавирина составляла 200 мг/сут, за исключением двухнедельного периода, когда пациент не получал препарат из-за прогрессирования анемии. Необходимо также отметить, что за время госпитализации дважды были пропущены инъекции ПЭГ-ИФН-альфа-2а из-за повышения температуры до 39–40 °С. Из-за отсутствия достоверных данных об инфекционных осложнениях, а также вследствие полного купирования кожных НЯ было решено возобновить двойную ПВТ на 17-й неделе.

Кроме того, в период госпитализации имело место учащение носо-

вых кровотечений, неоднократно отмечалось наличие крови в стуле. **Консультация проктолога:** по поводу обострения хронического геморроя рекомендованы диета, микроклизмы с ромашкой, применение Дюфалака, Венаруса, мази Постеризан форте.

Несмотря на проводимую терапию, у больного развилось кровотечение из геморроидальных узлов, что привело к нарастанию анемии (гемоглобин – 58 г/л), по поводу чего проведено однократное переливание эритроцитарной массы, терапия препаратом железа (Тардиферон 80 мг/сут). Рибавирин временно отменили. Генез анемии расценивался как смешанный: постгеморрагический, гемолитический (рибавирин-индуцированный). При этом тяжелая степень анемии не снижала качество жизни.

Частое использование нестероидных противовоспалительных препаратов требовало проведения эзофагогастроуденоскопии. Выявлено прогрессирование портальной гипертензии – варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, хронический гастродуоденит с наличием эрозий. Были назначены ингибиторы протонной помпы в стандартной дозе.

Через *20 недель* тройной ПВТ у больного внезапно появились сухой непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, отмечался гектический характер температуры. Объективно: в правом легком по передней поверхности крепитация в верхних отделах.

**Клинический анализ:** лейкоциты – 4,3 тыс/мкл, палочкоядерный сдвиг – 31%, СОЭ – 21 мм/ч.

**Рентгенография органов грудной клетки:** правосторонняя верхнедолевая плевропневмония. Назначены антибактериальная терапия цефалоспорином третьего поколения (Цефабол 2 г/сут внутривенно), Флуимуцил (300 мг/сут).

**Бронхоскопия** выявила хронический бронхит 1-й степени интенсивности воспаления.

**Посев БАЛ** отрицательный.

**КТ органов грудной клетки:** легочная ткань третьего сегмента верхней доли правого легкого уплотне-



Рис. 2. КТ органов грудной клетки до терапии ГКС (стрелками указаны инфильтративные изменения)

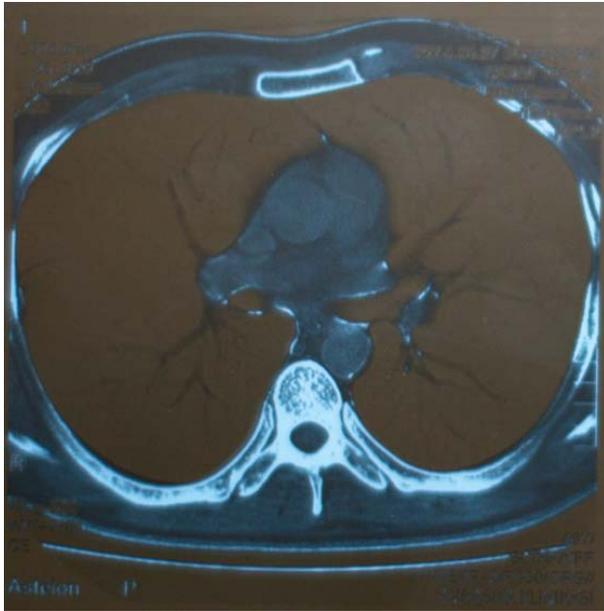


Рис. 3. КТ органов грудной клетки через месяц проведения терапии ГКС

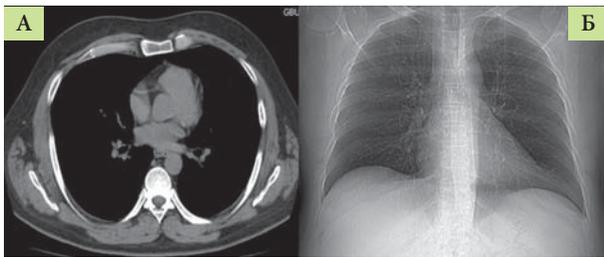


Рис. 4. КТ органов грудной клетки через шесть месяцев терапии ГКС

на за счет выраженной инфильтрации различной степени, имеется тенденция к формированию множественных сливных участков уплотнения альвеолярной ткани. Воздушная бронхограмма в пораженных участках сохранена. Уплотненная легочная ткань резко ограничена междолевой щелью и широким основанием прилежит

к реберной плевре. Плевральный выпот не выявляется. Сосудистый рисунок обоих легких усилен.

**Заключение:** КТ-картина верхнедолевой пневмонии правого легкого, легочной гипертензии, лимфоаденопатии средостения (рис. 2).

Положительная динамика в клинико-лабораторных данных отсутствовала, и пациента направили на консультацию к пульмонологу. Изменена схема антибактериальной терапии: назначен препарат из группы карбапенемов (Меронем 3 г/сут внутривенно), продолжено лечение Флуимуцилом (600 мг/сут внутривенно).

Несмотря на проводимую терапию, в клинической картине в течение последующих трех суток положительной динамики не наблюдалось: сохранялась фебрильная лихорадка, сопровождавшаяся ознобами, нарастание анемии (гемоглобин – 78 г/л) и тромбоцитопении (53 тыс/мкл).

С учетом клинической картины, прогрессирования заболевания на фоне антибактериальной терапии, высокой плотности инфильтратов в легком (по данным КТ) было высказано сомнение в отношении бактериального генеза пневмонии. К терапии добавили короткий курсом преднизолон (60 мг/сут внутривенно капельно № 5), эуфиллин (2,4% 10,0 в течение десяти суток), ванкомицин (1 г/сут семь дней), что способствовало нормализации температуры тела.

**Повторная консультация пульмонолога:** высказано предположение о наличии организуемой пневмонии, лекарственно-индуцированном генезе пневмонии (наиболее вероятно, интерферон-индуцированный генез). Продолжение антибактериальной терапии представлялось нецелесообразным, дозу ГКС увеличили до 120 мг/сут в течение трех дней с последующим переходом на 90 мг/сут в течение двух недель.

На 24-й неделе тройной ПВТ с учетом результатов клинико-лабораторных и инструментальных данных (наличие НЯ) было решено отменить ПВТ. Вместе с тем на фоне терапии ГКС в указанной дозе отмечалось улучшение со-

стояния, температура нормализовалась. Пациент выписан с рекомендациями по применению ГКС (Метипред 20 мг/сут), препаратов железа (Тардиферон 80 мг/сут), ингибиторов протонной помпы (Нольпаза 20 мг/сут). В плане обследования рекомендовано проведение КТ органов грудной клетки с консультацией пульмонолога, эзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования органов брюшной полости, контрольного биохимического исследования крови, общего анализа крови, HCV РНК коагулограммы (каждые три месяца), исследование на альфа-фетопrotein (два раза в год).

Через *четыре недели наблюдения* (после отмены ПВТ) согласно схеме мониторинга отмечена отчетливая положительная динамика: при контрольной КТ органов грудной клетки инфильтративных изменений в легких не выявлено (рис. 3), показатели клинического и биохимического анализов крови в норме, анализ крови на HCV РНК отрицательный.

Через *шесть месяцев наблюдения* (после отмены ПВТ) при контрольной КТ органов грудной клетки инфильтративных изменений в легких не выявлено (рис. 4), в связи с чем пациенту рекомендовано пошаговое снижение дозы Метипреда по 4 мг/нед до полной его отмены.

**Клинический анализ крови:** тромбоцитопения легкой степени (93 тыс/мкл).

**Биохимический анализ крови:** проявления минимального цитолиза (АЛТ – 87,8 Е/л). Согласно клинико-лабораторным данным степень тяжести осталась прежней: по шкале Чайлда – Пью – 5 баллов (до лечения 5 баллов), MELD – 7 баллов (до лечения 7 баллов). Наконец, вероятно, самый важный момент, прежде всего, с точки зрения прогноза и дальнейших рекомендаций для пациента: получен отрицательный анализ крови на HCV РНК, что указывает на достижение у пациента УВО.

### Заключение

Лекарственно-индуцированные НЯ, наблюдаемые на фоне применения различных лекарственных



средств (амиодарон, препараты золота, моноклональные антитела, ИФН, сульфасалазин, месалазин), нередко требуют отмены жизненно важных фармакоагентов и приводят к осложнениям или новому заболеванию. При подозрении на лекарственно-индуцированные НЯ в большинстве случаев требуется дифференциально-диагностический поиск, позволяющий исключить иные причины развившегося состояния.

Возникновение в представленном клиническом случае ИФН-индуцированных НЯ в виде организуемой пневмонии расширяет наши представления о возможных побочных эффектах и позволяет оценить не только спектр НЯ, но и трудности, с которыми может столкнуться практический врач при проведении ПВТ у пациентов с ЦП.

Важно помнить о таких известных гематологических НЯ, как

анемия, лейко- и нейтропения, тромбоцитопения [16–18], которые у больных ЦП при проведении ПВТ отмечаются достоверно чаще. Кроме того, необходимо прогнозировать риски в зависимости от исходных характеристик пациентов, способные привести не только к декомпенсации основного заболевания и отмене препарата, но и к развитию инфекционных и лекарственно-индуцированных осложнений. ●

## Литература

1. Абдурахманов Д.Т., Морозов В.Г., Никитин И.Г. и др. Безопасность и эффективность теллапревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 1. С. 39–46.
2. Авдеев С.Н. Остро протекающие диффузные паренхиматозные заболевания легких // Consilium Medicum. 2008. Т. 10. № 3. С. 5–11.
3. Epler G.R., Colby T.V., McLoud T.C. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia // N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 312. № 3. P. 152–158.
4. Ogata K., Koga T., Yagawa K. Interferon-related bronchiolitis obliterans organizing pneumonia // Chest. 1994. Vol. 106. № 2. P. 612–613.
5. Okanoue T., Sakamoto S., Itoh Y. et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C // J. Hepatol. 1996. Vol. 25. № 3. P. 283–291.
6. Al-Saghir A.H., Al-Mobeireek A.F. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia // Saudi Med. J. 2004. Vol. 25. № 5. P. 557–565.
7. Izumi T., Kitaichi M., Nishimura K., Nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis // Chest. 1992. Vol. 102. № 3. P. 715–719.
8. Cazzato S., Zompatori M., Baruzzi G. et al. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience // Respir. Med. 2000. Vol. 94. № 7. P. 702–708.
9. King T.E. Jr., Mortenson R.L. Cryptogenic organizing pneumonia. The North American experience // Chest. 1992. Vol. 102. Suppl. 1. P. 8S–13S.
10. Forlani S., Ratta L., Bulgheroni A. et al. Cytokine profile of broncho-alveolar lavage in BOOP and UIP // Sarcoidosis. Vasc. Diffuse. Lung. Dis. 2002. Vol. 19. № 1. P. 47–53.
11. Costabel U., Teschler H., Schoenfeld B. et al. BOOP in Europe // Chest. 1992. Vol. 102. Suppl. 1. P. 14S–20S.
12. Epler G.R. Heterogeneity of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia // Curr. Opin. Pulm. Med. 1998. Vol. 4. № 2. P. 93–97.
13. Wright L., King T.E. Cryptogenic organaizing pneumonia // Clin. Pulm. Med. 1997. № 4. P. 152–158.
14. Purcell I.F., Bourke S.J., Marshall S.M. Cyclophosphamide in severe steroid-resistant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia // Respir. Med. 1997. Vol. 91. № 3. P. 175–177.
15. Shinohara T., Hidaka T., Matsuki Y. et al. Rapidly progressive interstitial lung disease associated with dermatomyositis responding to intravenous cyclophosphamide pulse therapy // Intern. Med. 1997. Vol. 36. № 7. P. 519–523.
16. <http://www.science-education.ru/117-13272>.
17. Донцов Д.В., Амбалов Ю.М. Способ прогноза интерферон-рибавирин-индуцированной нейтропении у больных хроническим гепатитом С // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 3 (126). С. 67–70.
18. Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Пройдаков М.А. и др. Тромбоцитопения у больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированную противовирусную терапию. Клинические проявления. Особенности патогенеза // Фундаментальные исследования. 2014. № 10. С. 59–63.

## Drug-induced Organizing Pneumonia – Rare Adverse Event of Antiviral Therapy in Patients with Liver Cirrhosis of HCV-etiology

I.G. Bakulin<sup>1,2</sup>, N.Kh. Dianova<sup>1</sup>, Yu.M. Yunusova<sup>1</sup>, Ye.V. Reyzen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department

<sup>2</sup> Moscow State University of Food Production

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

*This article describes a rare clinical case of organizing pneumonia associated with interferon in the patient with HCV-cirrhosis treated by triple antiviral therapy.*

**Key words:** antiviral therapy, triple therapy, cirrhosis, drug-induced organizing pneumonia, glucocorticosteroids



Московский  
клинический научно-  
практический центр  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы  
Московский  
государственный  
университет пищевых  
производств

# Можно ли говорить о смене парадигмы при лечении хронического гепатита С?

И.Г. Бакулин

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

*В статье представлены результаты актуальных клинических исследований по применению безинтерфероновой 3D-терапии у пациентов с генотипом 1 хронического гепатита С.*

*Проанализированы эффективность и безопасность 3D-терапии в зависимости от исходных характеристик пациентов.*

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, цирроз печени, устойчивый вирусологический ответ, 3D-терапия, прямые противовирусные агенты

## Введение

Проблема хронического гепатита С (ХГС) остается актуальной из-за высокой заболеваемости и отсутствия вакцин против вируса гепатита С (hepatitis C virus, HCV). Кроме того, HCV-инфекция – наиболее частая причина развития цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы, а также одна из основных причин трансплантации печени. Заболевания, ассоциированные с HCV-инфекцией, часто становятся основанием для госпитализации. Так, доля пациентов, госпитализированных в отделение гепатологии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии с заболеваниями, ассоциированными с HCV-инфекцией (ХГС и ЦП), в 2011–2013 гг., составила 20–25%.

За последние годы взгляды на противовирусную терапию (ПВТ) ХГС существенно изменились. Применение комбинированной (двойной) терапии пегилированным интерфероном альфа (ПЭГ-ИФН-альфа) и рибавирином в клинической практике позволило значительно улучшить результаты лечения: при генотипе 1 достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) отмечалось в 45–50% случаев. Между тем многие специалисты не сочли такие результаты удовлетворительными, тем более что длительность терапии составляла 48 недель, а весь период лечения сопровождался широким спектром нежелательных явлений (НЯ).

2011 г. ознаменовался появлением прямых противовирусных агентов (direct-acting antiviral, DAA). В 2011 г. FDA (Food and Drug

Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) и EMA (European Medicines Agency – Европейское медицинское агентство) одобрили для клинического применения первые препараты прямого противовирусного действия – теллапревир и боцепревир для лечения ХГС у больных, инфицированных HCV генотипа 1, в 2014 г. – симепревир, софосбувир и даклатасвир. Три последних препарата можно использовать в комбинациях для безинтерфероновых схем ПВТ, а софосбувир и даклатасвир являются еще и препаратами выбора у пациентов с генотипами 2 и 3. В России теллапревир зарегистрирован в 2012 г., боцепревир – в 2013 г., симепревир – в феврале 2014 г. Остальные препараты находятся в стадии регистрации.

Что изменилось с внедрением в клиническую практику DAA?

Двойная комбинированная терапия ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином перестала считаться стандартом лечения HCV при генотипе 1. Именно с этого момента стандартной при генотипе 1 HCV стала тройная ПВТ, обязательным компонентом которой считается один из ингибиторов протеазы первого поколения (табл. 1) в сочетании с ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином.



Вместе с тем при генотипе 3 HCV двойная терапия оставалась стандартом лечения (в России таковой остается и теперь).

В ходе рандомизированных клинических исследований стало понятно, что тройная терапия с применением DAA (ингибиторов протеазы первого поколения) не только достоверно более эффективна для пациентов с генотипом 1 HCV. Это единственная альтернатива для пациентов с неэффективной предшествующей двойной ПВТ.

Любопытно, что опыт применения тройной терапии в российской популяции был более успешным, чем в европейской или американской [1]. Так, частота достижения УВО в российской популяции у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом, включенных в программу раннего доступа ПВТ с применением теллапревира, составила:

- ✓ у пациентов, ранее не получавших лечения, – 82%;
- ✓ пациентов с рецидивом – 96%;
- ✓ пациентов с «нулевым» ответом – 67%.

Высокая эффективность, по мнению авторов, обусловлена тем, что подавляющее большинство пациентов в российской выборке имели генотип 1b, при котором применение ингибиторов протеазы эффективнее, чем при генотипе 1a.

Между тем применение ингибиторов протеазы первого поколения сопровождалось достаточно агрессивными НЯ (анемия, кожный зуд, сыпь и др.). Это не послужило поводом к отмене препаратов, особенно у «трудных» пациентов. В то же время наличие НЯ у данной группы препаратов позволило отказаться от них, как только появились ингибиторы протеазы второго поколения, а также DAA других классов. В настоящее время хорошо известны отличия ингибиторов протеазы первого и второго поколения, их преимущества и недостатки, а также алгоритмы применения [2, 3].

Безусловно, процесс совершенствования схем ПВТ направлен на повышение эффективности и улучшение профиля безопасности. Очевидно, что идеальной схемой может быть комбинация, предусматривающая пероральный прием

препаратов и не включающая интерфероны, что практически решило бы проблему побочных эффектов (если НЯ развиваются, это не влияет на переносимость ПВТ), исключая взаимодействие с большинством лекарственных препаратов, используемых при сопутствующих заболеваниях. Кроме того, идеальной считается схема с одно- или двукратным суточным режимом приема и минимальной по длительности терапии (8/12/24 недели), высокой эффективностью (близкой к 100%) независимо от исходных характеристик пациента. Несмотря на доступность данных о новых подходах к лечению ХГС, вопрос доведения информации до врачей, занимающихся лечением пациентов данной категории, а также врачей других специальностей остается нерешенным. Проведенное нами анкетирование по оценке информирования гепатологов, гастроэнтерологов, инфекционистов, терапевтов, хирургов и врачей других специальностей показало достаточно низкий уровень осведомленности даже по базовым вопросам диагностики и лечения ХГС, не говоря уже о таких вопросах, как безинтерфероновая терапия, коррекция НЯ [4].

Итак, возвращаясь к идеальной схеме лечения ХГС, можно с уверенностью сказать, что прообразом такой схемы на данном этапе можно считать так называемую 3D-терапию. Возникает вопрос: является ли комбинация нескольких препаратов DAA с разным механизмом действия, как в случае 3D-терапии, новой парадигмой в лечении пациентов ХГС? Найден ли оптимальный рецепт лечения ХГС?

### Общие положения

Что означает понятие 3D-терапии? Видимо, это пример удачного использования англицизма 3D (от англ. 3-dimensional – трехмерный), который применяется к пространству, звуку, используется в современных компьютерных технологиях и означает эффект стереоскопии. 3D-терапия предполагает одновременное применение трех препаратов прямого противовирусного действия (паритапревир,

Таблица 1. Препараты прямого противовирусного действия (DAA)

Ингибиторы протеазы NS3/4A	Первого поколения Телапревир* Боцепревир* Второго поколения Симепревир* АВТ-450 (паритапревир) Асунапревир Данапревир Фалдапревир Нарлапревир Совапревир Ванипревир МК-5172 АСН-2684
Ингибиторы NS5A	Даклатасвир* АВТ-267 (омбитасвир) Ледипасвир АСН-3102 РРІ-668
Нуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B	Софосбувир* Мерицитабин VX-135
Ненуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B	АВТ-333 (дасабувир) Делеобувир Сетробувир АВТ-072 BMS-791325 GS-9669 VX-222

\* Препараты, зарегистрированные FDA и/или ЕМА.

дасабувир, омбитасвир (фармацевтическая компания AbbVie)), которые в настоящее время уже прошли клинические исследования и находятся в стадии регистрации. На самом деле схема 3D-терапии включает не три, а пять препаратов. Кроме названных трех это еще ритонавир (известный ингибитор протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2; в данном случае используется для фармакокинетического усиления эффекта паритапревира без увеличения дозы последнего) и хорошо известный по двойной терапии нуклеозидный аналог рибавирина. Отметим, что это первая и пока единственная тройная комбинация, эффективность и безопасность которой подтверждена с позиции стандарта GCP (Good Clinical Practice – надлежащая клиническая практика) и которая успешно сочетает представителей всех классов существующих DAA с разным механизмом действия для получения максимального эффекта.



**Таблица 2. Эффективность различных вариантов 3D-терапии у пациентов с ХГС**

Исследование	Частота достижения УВО в подгруппах
SAPPHIRE-I	Генотип 1b – 98%
	Генотип 1a – 95%
SAPPHIRE-II	Генотип 1b – 97%
	Генотип 1a – 96%
PEARL-II	Рибавирин(+) – 97%
	Рибавирин(-) – 100%
PEARL-III	Рибавирин(+) – 99%
	Рибавирин(-) – 99%
PEARL-IV	Рибавирин(+) – 97%
	Рибавирин(-) – 90%

**Таблица 3. Эффективность вариантов 3D-терапии у пациентов с циррозом печени**

Исследование	Частота достижения УВО в подгруппах
TURQUOISE-II	12 недель – 92%
	24 недели – 96%

### Эффективность и безопасность 3D-терапии: краткий обзор

Одним из первых в рамках программы клинических испытаний схемы 3D стало исследование фазы II AVIATOR (n=571) с использованием 12- и 24-недельного режима различных комбинаций АВТ-450 (паритапревир)/ритонавир, АВТ-267 (омбитасвир), АВТ-333 (дасабувир) в сочетании с рибавирином (или без него). В исследовании участвовали больные с генотипом 1 HCV, как не получавшие ранее лечения, так и с неудачным опытом предшествующей терапии (нон-респондеры). Целью работы было определение оптимальной комбинации и длительности терапии. Как показал анализ полученных данных, и у пациентов, ранее не получавших лечения, и у нон-респондеров оптимальной была 12-недельная комбинация АВТ-450 (паритапревир)/ритонавир, АВТ-267 (омбитасвир), АВТ-333 (дасабувир) с рибавирином. Эффективность составила 98,7 и 93,3% соответственно. Важный момент: на эффективность лечения не влияли известные по опыту двойной и тройной терапии предикторы УВО. 3D-терапия была высокоэффективной независимо от предыдущего опыта лечения, пола, субтипа HCV, ИЛ-28В, вирусной нагрузки и стадии фиброза [5].

Не менее важным стало доказательство абсолютно благоприятного профиля безопасности: частота НЯ, из-за которых лечение было приостановлено, составила менее 2% (при этом у пациентов, прервавших терапию, был достигнут УВО).

На основании полученных результатов были предложены, а затем реализованы несколько исследований фазы III длительностью 12 недель (SAPPHIRE-I и II, PEARL-II, III и IV, TURQUOISE-I и II). В итоге было проведено семь клинических исследований в 25 странах с участием 2300 пациентов. У каждого исследования были свои задачи. Так, в SAPPHIRE-I были включены только пациенты, ранее не получавшие лечения [6], в SAPPHIRE-II – только нон-респондеры [7]. При этом в обоих исследованиях схема лечения была представлена комбинацией 3D-терапии и рибавирина, а критерием исключения стало наличие ЦП.

В ходе исследований PEARL сравнивали влияние рибавирина на эффективность 3D-терапии. В PEARL-II участвовали только нон-респондеры с генотипом 1b [8], в PEARL-III – только пациенты с генотипом 1b, ранее не получавшие лечения [9], в PEARL-IV – только пациенты с генотипом 1a, ранее не получавшие лечения [9]. В исследования не включались пациенты с ЦП. Результаты превзошли все ожидания [6–9] (табл. 2).

Таким образом, у пациентов с ХГС с вариантом подтипа, который в подавляющем большинстве встречается в России (генотип 1b), эффективность 12-недельного курса лечения достигла 97–100%.

Наконец, исследования TURQUOISE-I и TURQUOISE-II были посвящены особым категориям пациентов. Целью этих исследований стала оценка эффективности терапии у пациентов с ЦП (TURQUOISE-II) в зависимости от длительности лечения (12 или 24 недели) и опыта предшествующей терапии, а также при ко-инфекции ВИЧ (TURQUOISE-I).

Обратите внимание: TURQUOISE-II в настоящее время считается самым масштабным исследованием

фазы III, посвященным оценке эффективности безинтерфероновой комбинации ПВТ у больных с ЦП (n=380). Как показали результаты данного исследования, у больных с компенсированным ЦП независимо от длительности лечения, субтипа, опыта предшествующей терапии частота УВО превысила 90% (табл. 3) [10]. У более сложной категории пациентов с предшествующим опытом ПВТ – с «нулевым» ответом эффективность составила 100% (для субтипа 1b). Это указывает на возможности 3D-терапии у больных, у которых не было таких высоких результатов на фоне применения DAA.

Более подробный анализ в подгруппах позволяет сделать несколько выводов.

Во-первых, максимальной эффективности у пациентов с ЦП можно достичь при 24-недельном курсе 3D-терапии в комбинации с рибавирином. Это актуально прежде всего для пациентов с субтипом 1a ХГС. Для пациентов с субтипом 1b достаточно 12-недельного курса, эффективность которого составляет 98,5%.

Во-вторых, исходные уровни тромбоцитов менее 100 000/мкл и альбумина менее 35 г/л могут служить предикторами сниженного ответа на терапию. Но даже при таких показателях в группах частота УВО при 24-недельном курсе составила 97 и 88,9% соответственно [11].

В-третьих, анализ возникновения НЯ позволяет подтвердить ранее полученные данные о благоприятном профиле безопасности: частота НЯ, приведших к отмене лечения, составила 1,9 и 2,3% при 12- и 24-недельной длительности терапии. Декомпенсация отмечалась у четверых (1,1%) больных, что не было связано с лечением. Кроме того, развитие и спектр НЯ в большинстве случаев могут быть связаны с рибавирин-индуцированной анемией [7].

Наконец, еще одна группа, продемонстрировавшая высокую эффективность и безопасность лечения, – реципиенты трансплантата печени с рецидивом HCV генотипа 1. Анализ данных исследования M12-999 (CORAL I) эффективности лечения

abbvie

# Светлое будущее терапии гепатита С

ООО «ЭббВи», 141400,  
Московская область, г. Химки,  
ул. Ленинградская, вл. 39, стр. 5,  
«Химки Бизнес Парк»  
Тел.: +7 (495) 258 42 77  
Факс: +7 (495) 258 42 87  
[www.abbvie.com](http://www.abbvie.com)

реклама  
RUHCV140239



у данной категории больных показал, что в результате 24-недельного курса 3D-терапии частота УВО-12 составила 97%. Отмечалась хорошая переносимость терапии пациентами: зарегистрировано только два случая развития серьезных НЯ, терапия отменена в одном случае, не было ни одного случая отторжения трансплантата [12, 13].

## Заключение

В течение ближайшего времени тройная терапия с применением ингибиторов протеазы останется

актуальной у пациентов с генотипом 1 HCV. Однако уже сейчас понятно, что применение интерферонов у «трудных» пациентов (ЦП, «нулевой» ответ на предшествующую двойную терапию, пациенты с рецидивом после трансплантации и др.) сопряжено с риском декомпенсации, недостаточно высокой эффективностью. Проблему можно решить за счет применения безинтерфероновых схем, прежде всего 3D-терапии. Такие схемы отличаются почти 100%-ной эффективностью, хо-

рошим профилем безопасности, отсутствием перекрестной резистентности, удобным режимом приема. Это и есть новая эра ПВТ, смена парадигмы лечения ХГС. Все чаще лечащий врач будет откладывать терапию, содержащую интерфероны, не только из-за предполагаемой неэффективности или агрессивности. Скоро в клиническую практику будут внедрены схемы терапии, которые позволят добиться эрадикации HCV-инфекции у каждого пациента. ☉

## Литература

1. Абдурахманов Д.Т., Морозов В.Г., Никитин И.Г. и др. Безопасность и эффективность теллапревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 1. С. 39–46.
2. Bakulin I., Pasechnikov V., Varlamicheva A., Sannikova I. NS3 protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: Efficacy and safety // World J. Hepatol. 2014. Vol. 6. № 5. P. 326–339.
3. Бакулин И.Г., Киселева А.В. Практические аспекты применения трехкомпонентной терапии при хроническом гепатите С // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 11. С. 91–99.
4. Бакулин И.Г., Варламичева А.А., Киселева А.В. Что мы знаем о диагностике и лечении хронического гепатита С // Лечащий врач. 2014. № 5. С. 96–99.
5. Jacobson I.M., Gordon S.C., Kowdley K.V. et al. HCV GT1 infection: results from the AVIATOR Study // J. Hepatol. 2013. Vol. 58. Suppl. S1. P. S2.
6. Feld J.J., Kowdley K.V., Coakley E. et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. № 17. P. 1594–1603.
7. Zeuzem S., Jacobson I.M., Baykal T. et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. № 17. P. 1604–1614.
8. Andreone P., Colombo M.G., Enejsa J.V. et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection // Gastroenterology. 2014. Vol. 147. № 2. P. 359–365.
9. Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J. et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. № 21. P. 1983–1992.
10. Poordad F., Hezode C., Trinh R. et al. O163 turquoise-II: svr12 rates of 92–96% in 380 hepatitis C virus genotype 1-infected adults with compensated cirrhosis treated with abt-450/r/abt-267 and abt-333 plus Ribavirin (3d+rbv) // J. Hepatol. Vol. 60. № 1. S523.
11. Poordad F., Hezode C., Trinh R. et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. № 21. P. 1973–1982.
12. Kwo P., Mantry P., Coakley E. et al. Results of the phase 2 study m12-999: Interferon-free regimen of abt-450/r/abt-267 + abt-333 + Ribavirin in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection. EASL, 2014. Abstr. 114.
13. Mantry P.S., Kwo P.Y., Coakley E. et al. High sustained virologic response rates in liver transplant recipients with recurrent HCV Genotype 1 infection receiving ABT-450/r/Ombitasvir + Dasabuvir plus Ribavirin. AASLD, 2014. Abstr. 198.

## Could We Speak about Change of the Paradigm in HCV-treatment?

I.G. Bakulin

Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department  
Moscow State University of Food Production

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

*The article represents an overview of actual clinical trials of interferon-free 3D-regimen in patients with genotype 1 of chronic hepatitis C. The article contains analysis of 3D-regimen efficacy and safety with respect to the baseline characteristics of studied patients population.*

**Key words:** chronic hepatitis C, liver cirrhosis, sustained virological response, 3D-therapy, direct-acting antiviral

Уважаемые коллеги,  
приглашаем вас принять участие  
в работе конференции

# Метаболический синдром и питание

**1-2**  
декабря | **2014**



Место проведения: Санкт-Петербург  
Московский пр., д. 97А  
Холидей Инн Московские ворота





Московский  
клинический научно-  
практический центр  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

Московский  
государственный  
университет пищевых  
производств

# Цирроз печени: ЧТО НОВОГО В ЛЕЧЕНИИ

И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер

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

*Применение современных высокоэффективных противовирусных препаратов при циррозе печени HCV-этиологии в качестве этиотропной терапии в большинстве случаев приводит к элиминации вируса гепатита С и позволяет добиться регресса фиброза и цирроза, достоверно снизить летальность и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. В статье представлены современные подходы к лечению цирроза печени различной этиологии и его осложнений с точки зрения доказательной медицины.*

**Ключевые слова:** цирроз печени, вирус гепатита С, устойчивый вирусологический ответ, прямые противовирусные агенты, противовирусная терапия

## Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), последние 20 лет в мире прослеживается четкая тенденция к росту числа хронических заболеваний печени различной этиологии (алкогольной, вирусной, обусловленной метаболическими нарушениями, приемом гепатотоксичных лекарственных препаратов). Как показывают результаты первого проведенного ВОЗ исследования причин смертности от заболеваний печени, показатель смертности от цирроза и рака печени увеличился на 50 млн за последние два десятилетия [1]. Цирроз печени (ЦП) является конечной гистологической стадией широкого спектра хронических заболеваний печени: следствием повреждения гепатоцитов и защитных механиз-

мов в печени становится регенерация и фиброз.

Несмотря на стремительный прогресс в диагностических и терапевтических методах управления хроническими заболеваниями печени, лечение ЦП остается глобальной медико-социальной и экономической проблемой. Например, алкогольный ЦП занимает восьмое место среди наиболее распространенных причин смертности в США и второе место по смертности среди заболеваний органов пищеварения в мире [2].

Наиболее распространенной причиной развития ЦП в США является вирус гепатита С (hepatitis C virus, HCV): 26% случаев приходится на ЦП в исходе хронического гепатита С (ХГС). Алкоголь – вторая по значимости причина ЦП, на долю которой приходится свыше

20% случаев ЦП. ЦП в сочетании с HCV-инфекцией и алкогольной болезнью печени (АБП) составляют около 15% ЦП, криптогенные циррозы – 18% ЦП. Однако по некоторым данным, криптогенные ЦП, как правило, представлены неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Наконец, вирус гепатита В (HBV) и сочетание HBV-и HDV-инфекции приводят к ЦП в 15% случаев. На долю ЦП иной этиологии приходится около 5% всех встречающихся циррозов [3]. Согласно эпидемиологическим данным Европейского общества по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver – EASL, 2013), среди всех первичных причин трансплантации печени в 1988–2009 гг. ЦП занимал лидирующую позицию – 59% всех хронических заболеваний печени (рис. 1) [4]. Несмотря на успехи противовирусной терапии (ПВТ), распространенность ЦП в исходе ХГС продолжает расти. При этом большинство пациентов, инфицированных HCV, не знают об инфекции, а для многих, у кого заболевание диагностировано, лечение остается недоступным. Не уменьшается распространенность ЦП вследствие АБП. По официальным данным, в России насчитывается свыше 10 млн больных алкоголизмом, от 500 тыс. до 1 млн страдают алкогольным ЦП, который развивается в среднем через 10–20 лет злоупотребления алкоголем [5]. Кроме того, показате-



тели смертности у данной категории больных связывают с широким распространением HCV-инфекции, ускоряющей развитие ЦП [6]. Особое внимание гепатологов приковано к НАЖБП и неалкогольному стеатогепатиту, особенно ассоциированным с ожирением и метаболическим синдромом. Недооценивается роль вируса гепатита В. На долю циррозов печени, связанных с HBV, приходится 20–30% случаев HBV-инфекции. Причем только около 23% лиц, инфицированных HBV, знают о наличии вируса [1, 4, 7].

По нашим данным, среди всех больных, госпитализированных в гепатологическое отделение Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ) в 2011–2013 гг., пациенты с ЦП преобладали над больными хроническим гепатитом (рис. 2).

Таким образом, процент пациентов с ЦП, нуждающихся в терапевтической и хирургической помощи, высок. Несмотря на то что количество препаратов с показаниями «хронические гепатиты и циррозы печени» в инструкции по применению растет, лечение собственно фиброза и ЦП остается нерешенной задачей, а терапия ЦП обычно сводится к лечению его осложнений. Тем не менее в течение последних нескольких лет клиницисты все чаще становятся свидетелями серьезных успехов как в этиотропной, так и в патогенетической терапии больных ЦП. Это позволяет врачам не ставить знак равенства между диагнозом цирроза печени и приговором, а пациентам надеяться не только на увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества, но и на выздоровление.

### Лечение цирроза печени HCV-этиологии

По последним оценкам, из более чем 185 млн пациентов, инфицированных HCV, ежегодно умирают 350 000. В 1/3 случаев хроническая инфекция приводит к ЦП, печеночной недостаточности или гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) (около 2–4% в год) [8].

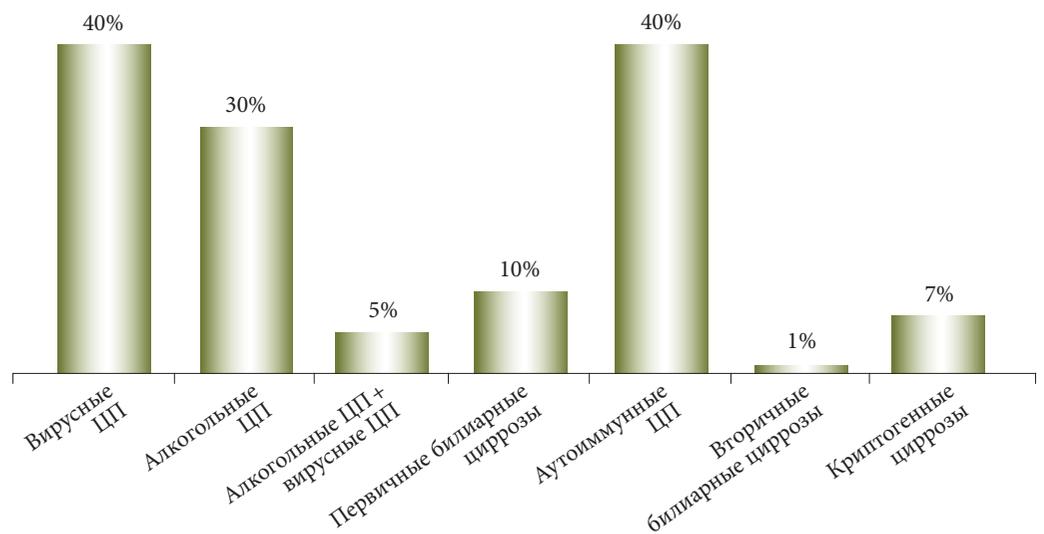


Рис. 1. Первичные показания к трансплантации печени среди пациентов с циррозом печени (по данным EASL, 1988–2009 гг.)

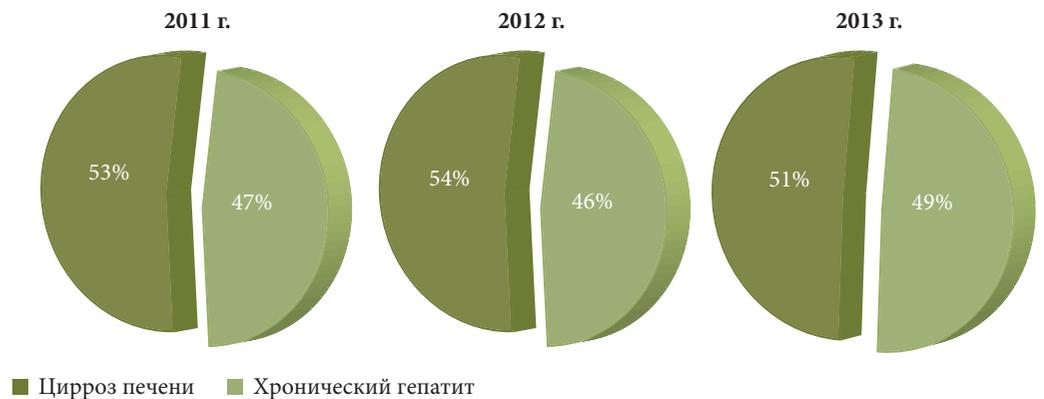


Рис. 2. Структура заболеваемости циррозом печени и хроническим гепатитом у пациентов, поступивших в гепатологическое отделение ЦНИИГ

Есть ли у больных циррозом печени, связанным с HCV, шанс на выздоровление?

В настоящее время основной целью ПВТ считается достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), который определяется как отсутствие HCV РНК в сыворотке крови пациента через 12–24 недели по завершении ПВТ. Доказано, что УВО равнозначен полному пожизненному излечению и улучшает прогноз заболевания в целом: достижение УВО снижает риск смерти от любых других причин на 45%, а риск осложнений ЦП – на 27%. Отметим, что эффективность ПВТ даже с использованием современных препаратов прямого противовирусного действия (в зарубежной литературе используется термин

DAA – direct antiviral agents) снижается прямо пропорционально тяжести фиброза. Для мониторинга эффективности ПВТ с применением прямых противовирусных препаратов при оценке уровня HCV РНК в режиме реального времени используют пороговое значение 15–25 МЕ/мл [9].

Исходя из собственного опыта, результатов клинических исследований и наблюдения за пациентами с ХГС, получающими ПВТ, можно сделать вывод, что современная идеальная схема противовирусного лечения должна отвечать ряду требований:

- ✓ максимально высокая эффективность лечения (независимо от исходных характеристик, в первую очередь при ЦП);

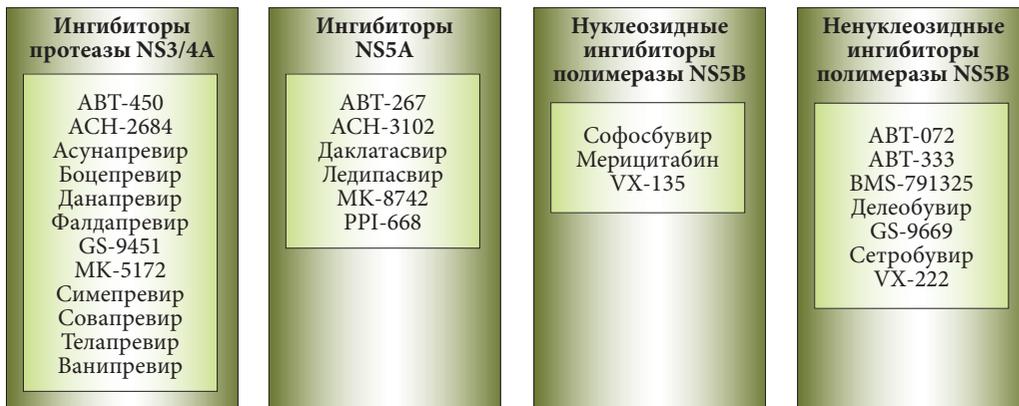


Рис. 3. Классификация прямых противовирусных агентов (DAA)

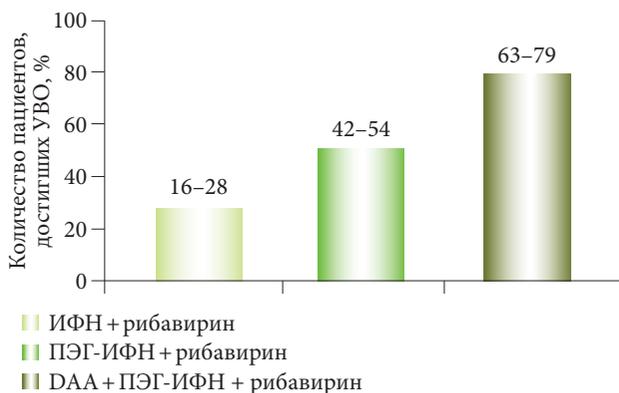


Рис. 4. Прямые противовирусные агенты в схемах ПВТ

- ✓ максимально короткие сроки ПВТ (независимо от исходных характеристик, в том числе при ЦП);
- ✓ отсутствие (минимум) межлекарственных взаимодействий;
- ✓ отсутствие нежелательных явлений (НЯ) или их незначительное количество, не влияющее на переносимость ПВТ.

«Коктейли» прямых противовирусных агентов, разрабатываемые компаниями-производителями на основе комбинации препаратов с разным механизмом действия (рис. 3), открывают широкие перспективы для излечения пациентов с ХГС, прежде всего больных ЦП. Появление первых DAA – ингибиторов протеазы первого поколения (телапревира и боцепревира) открыло новую эру в лечении пациентов с генотипом 1 вируса ХГС (рис. 4). Метаанализ данных пяти клинических исследований ПВТ (фаза III) с боцепревирином у пациентов с ЦП класса А по шкале

Чайлда – Пью продемонстрировал достижение УВО в 55% случаев против 17% стандартной двойной ПВТ [10, 11].

Неожиданным и интересным оказался опыт проведения программы раннего доступа с телапревиром у пациентов с выраженным фиброзом (F3) или циррозом (F4) в российской популяции: частота достижения УВО была более высокой, чем в европейской или американской когорте. Так, частота достижения УВО в российской популяции у пациентов, ранее не получавших лечения, составила 82%, у пациентов с рецидивом – 96%, пациентов с нулевым ответом – 67%. У пациентов из других регионов (1762 пациента из 16 стран) эти показатели составили 68, 72 и 34% соответственно (рис. 5).

Основная причина высокой эффективности в российской выборке пациентов, по мнению авторов, в том, что подавляющее большинство больных имели генотип 1b, при котором применение ингибиторов протеазы эффективнее, чем при генотипе 1a [12–13].

Очень важны, на наш взгляд, сравнительные данные применения телапревира и симепревира (ингибитора протеазы NS3/4A второго поколения), полученные в исследовании ATTAIN и позволяющие с большой долей вероятности перенести опыт применения телапревира в российской когорте больных на другие ингибиторы протеазы, прежде всего на симепревир.

В рекомендациях (табл. 1 и 2) EASL и Американской ассоциации

по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) в современные схемы ПВТ хронической HCV-инфекции включены новые прямые противовирусные препараты, зарегистрированные и одобренные к применению регулирующими органами в соответствующих странах (Food and Drug Administration (FDA) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, European Medicines Agency (EMA) – Европейское медицинское агентство, 2014). К сожалению, из имеющихся схем для российской популяции пациентов пока доступна небольшая часть новых препаратов, позволяющих увеличивать частоту достижения УВО и снижать частоту развития НЯ.

В настоящее время в России пока не зарегистрированы препараты даклатасвира, софосбувира. В рекомендациях по лечению ХГС [14] предусмотрены варианты, когда софосбувир, даклатасвир и симепревир могут быть недоступны. В таком случае при генотипе 1 рассматривается применение ингибиторов протеазы первого поколения телапревира и боцепревира в схемах с ПЭГ-ИФН-альфа/рибавирином, опираясь на регистрационные данные препаратов (FDA Voseprevir, FDA Telaprevir; EMA Voseprevir, EMA Telaprevir), в том числе для пациентов с компенсированным ЦП. Однако следует напомнить, что и телапревир, и боцепревир у пациентов с ЦП имеют низкий профиль безопасности. В России зарегистрирован новый ингибитор протеазы второго поколения – симепревир. Соответственно, если исходить из критериев эффективности и безопасности, для российской популяции при генотипе 1 ХГС наиболее интересна комбинация ингибитора протеазы второго поколения симепревира + ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирина, при генотипах 2 и 3 – обычная двойная стандартная терапия «ПЭГ-ИФН-альфа + рибавирин».

В отличие от ингибиторов протеазы первого поколения симепревир имеет ряд преимуществ:



- ✓ принимается один раз в сутки;
- ✓ не требует жирного рациона для лучшей биодоступности;
- ✓ длительность терапии 24 недели даже у пациентов с ЦП (для нелеченых и пациентов с рецидивом);
- ✓ низкая частота НЯ по сравнению с телупревирином и боцепревирином, прежде всего развития анемии и таких кожных реакций, как зуд, сыпь (табл. 3) [14].

Как видно из табл. 3, симепревирином имеет близкий к идеальному профилю безопасности (или сравнимый с плацебо). Это очень важно для сохранения качества жизни пациентов на фоне противовирусного лечения, особенно при ЦП, когда развитие побочных эффектов способно привести к декомпенсации заболевания, отмене ПВТ [15]. Как известно, преждевременное прекращение ПВТ вследствие НЯ может стать причиной развития резистентных штаммов вируса гепатита С из-за селекции более устойчивых, оставшихся в организме недолеченного пациента.

Не менее важный аспект: применение схемы «симепревирином + ПЭГ-ИФН-альфа/рибавирин» повышает частоту достижения УВО. Она статистически значимо выше в группе симепревирином (симепревирином + ПЭГ-ИФН-альфа/рибавирин) по сравнению с плацебо независимо от стадии фиброза. Обратите внимание: даже при ЦП ПВТ с симепревирином приводит к достижению УВО в 60% случаев (рис. 6) [16].

По сравнению с ингибиторами протеаз первого поколения в схемах применения симепревирином и правилах отмены имеется ряд отличий. Так, длительность терапии симепревирином у пациентов, ранее не получавших лечения, и пациентов с рецидивом независимо от стадии фиброза составляет 24 недели (в том числе для пациентов с F4). При проведении ПВТ по схеме «симепревирином + ПЭГ-ИФН-альфа/рибавирин» также оценивается быстрый и продленный вирусологический ответ на 4-й и 12-й неделях соответственно. При обнаружении на 4-й неделе HCV РНК в количестве 25 МЕ/мл и выше следует прекратить ПВТ,

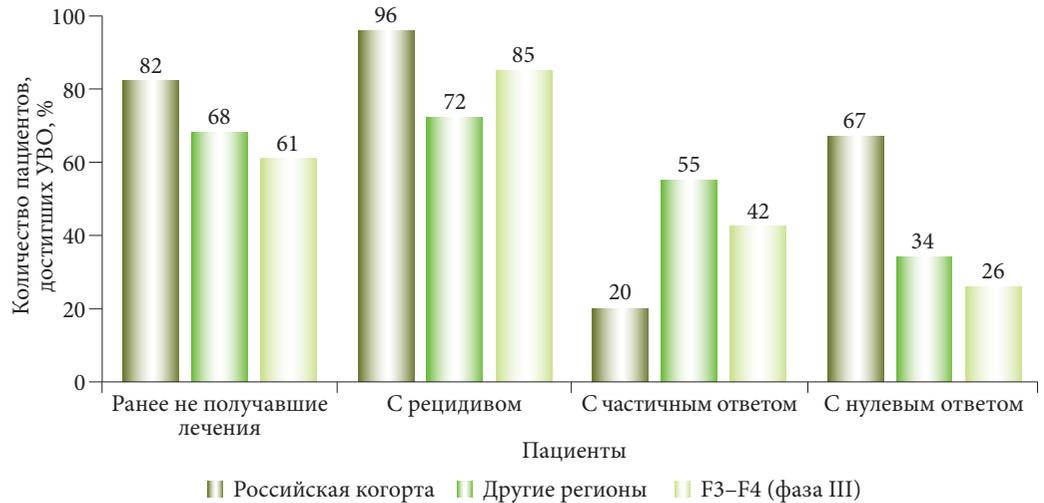


Рис. 5. Эффективность терапии телупревирином в российской когорте у пациентов с F3-F4 (программа раннего доступа)

как и в случае обнаружения HCV РНК после 12 недель ПВТ в указанной концентрации [17]. Частота достижения УВО у пациентов с выраженным фиброзом приводит к значительному снижению развития осложнений, декомпенсации и ГЦК. Особое внимание следует уделять мониторингу и коррекции побочных эффектов в группе пациентов с ЦП, которые, как правило, старше, имеют другие сопутствующие заболевания, а значит, применяют дополнительную терапию. Необходимо учитывать риск возможных лекарственных взаимодействий, поскольку переносимость ПВТ у данной категории больных может быть хуже.

Согласно рекомендациям EASL и AASLD (2014) приоритет в инициации ПВТ должен быть отдан пациентам с F3 и компенсированным ЦП для профилактики дальнейших осложнений хронической HCV-инфекции (уровень рекомендации A1, EASL, AASLD). Пациентам, ранее не получавшим лечения, с компенсированным ЦП, в том числе с ГЦК, должна быть назначена терапия, рекомендованная пациентам без ЦП (класс I, уровень A, EASL, AASLD) [18].

Схемы ПВТ, включающие ПЭГ-ИФН-альфа, могут использоваться у пациентов с компенсированным ЦП (класс A по шкале Чайлда – Пью) и сохранной функцией печени, различными генотипами (реко-

Таблица 1. Рекомендации по лечению пациентов с генотипом 1 ХГС

Генотип	Опции для терапии
Генотип 1*	ПЭГ-ИФН/рибавирин + софосбувир
	ПЭГ-ИФН/рибавирин + симепревирином
	ПЭГ-ИФН/рибавирин + даклатасвир
	Софосбувир + рибавирин
	Софосбувир + симепревирином
	Софосбувир + даклатасвир

\* В странах, где рекомендуемые опции недоступны, комбинация «ПЭГ-ИФН/рибавирин + телупревирином» или «ПЭГ-ИФН/рибавирин + боцепревирином» остается значимой.

Таблица 2. Рекомендации по лечению пациентов с другими генотипами ХГС

Генотип	Опции для терапии
Генотип 2*	Софосбувир + рибавирин
	ПЭГ-ИФН/рибавирин + софосбувир
Генотип 3*	Софосбувир + рибавирин
	ПЭГ-ИФН/рибавирин + софосбувир
	Софосбувир + даклатасвир
Генотип 4*	ПЭГ-ИФН/рибавирин + софосбувир
	ПЭГ-ИФН/рибавирин + симепревирином
	ПЭГ-ИФН/рибавирин + даклатасвир
	Софосбувир + рибавирин
	Софосбувир + симепревирином
	Софосбувир + даклатасвир
Генотип 5/6*	ПЭГ-ИФН/рибавирин + софосбувир
	Софосбувир + рибавирин

\* В странах, где рекомендуемые опции недоступны, комбинация «ПЭГ-ИФН/рибавирин» остается значимой.

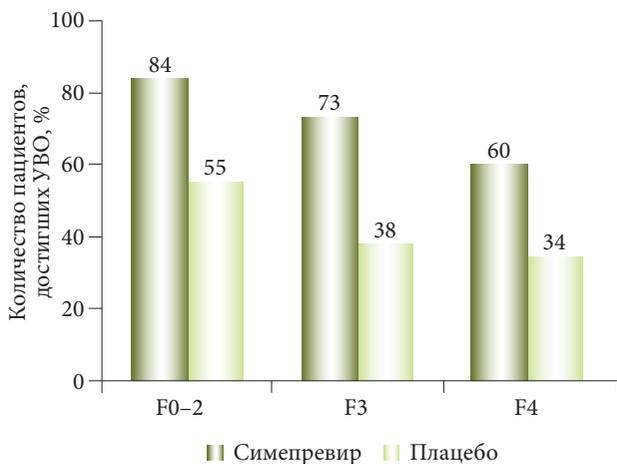


Рис. 6. Достижение УВО в зависимости от стадии фиброза

мендация В1, EASL). Следует очень строго отбирать таких пациентов, учитывая уровень альбумина и наличие цитопении. Имеющиеся данные подчеркивают значительное количество НЯ во время лечения пациентов с ЦП по схемам, содержащим ПЭГ-ИФН-альфа, особенно тех, у кого уровень тромбоцитов < 100 000/мм<sup>3</sup> и уровень альбумина сыворотки < 35 г/л до начала лечения (табл. 4) [19]. Поэтому ПВТ у пациентов с ЦП следует проводить в специализированных центрах, обладающих достаточным опытом.

Кроме того, более половины пациентов с ЦП (классы В и С по шкале Чайлда – Пью) имеют про-

тивопоказания к использованию ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирина, большинство из них нуждается в ПВТ (пятилетняя выживаемость в среднем 50%).

Проведение ПВТ часто лимитировано различными НЯ:

- повышенный риск инфекционных осложнений и летальных исходов, связанных с инфекцией;
- очень высокая частота НЯ у больных с классом С по шкале Чайлда – Пью и MELD > 18 [15, 18].

Для пациентов с ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью предусмотрен индивидуальный подход в специализированных центрах (рекомендация С2, EASL). Пациентам с ЦП класса С современная тройная терапия с применением ПЭГ-ИФН-альфа не показана (рекомендация А1, EASL).

У пациентов с ЦП ввиду портальной гипертензии и гиперспленизма уровни лейкоцитов и тромбоцитов могут быть исходно низкими [20]. Гематологические НЯ у больных ЦП встречаются чаще, чем у больных без ЦП, и обычно служат противопоказанием к лечению. В этой группе могут применяться факторы роста (уровень рекомендации С2, EASL). Например, агонист рецепторов тромбоцетина элтромбопаг используется для контроля за уровнем тромбоцитов у пациентов с ЦП, что позволяет проводить терапию ПЭГ-ИФН-альфа. Однако следует помнить, что на фоне приема элтромбопага у пациентов с ЦП повышается риск тромбоза воротной вены. Препарат надо использовать с осторожностью и только для повышения тромбоцитов до безопасного уровня [21].

Перечислим новые положения, касающиеся пациентов, ожидающих трансплантации печени.

1. Пациенты с декомпенсированным ЦП (класс С по шкале Чайлда – Пью) на фоне ПВТ должны находиться под контролем врача-специалиста (в центре трансплантации печени) (класс I, уровень С, AASLD). Пациенты с ЦП (классы В–С) с любым генотипом вируса являются кандидатами на трансплантацию печени (рекомендация А1, EASL) [18].

Таблица 3. Профиль безопасности применения симепревира (по данным QUEST-2)

Безопасность, %	Симепревир + ПЭГ-ИФН/рибавирин (n = 257)	Плацебо + ПЭГ-ИФН/рибавирин (n = 134)
<i>В целом профиль безопасности</i>		
НЯ, 1–2-я степень	70,0	73,1
НЯ, 3–4-я степень	25,7	23,9
Серьезные НЯ	2,3	1,5
<i>Наиболее распространенные НЯ</i>		
Головная боль	37,0	33,6
Усталость	34,6	38,8
Гипертермия	30,4	35,8
Гриппоподобный синдром	25,7	25,4
Сыпь (любого типа)	23,7	11,2
Зуд	18,7	14,9
Анемия	13,6	15,7
Фоточувствительность	3,9	0,7

Таблица 4. Прогноз риска развития серьезных нежелательных явлений и достижения УВО

	Тромбоциты > 100 000/мм <sup>3</sup>	Тромбоциты ≤ 100 000/мм <sup>3</sup>
<b>Альбумин &lt; 35 г/л:</b>		
■ количество пациентов, абс.	31	37
■ количество осложнений, абс. (%)	5 (16,1)	19 (51,4)
■ достижение УВО, абс. (%)	9 (29,0)	10 (27)
<b>Альбумин ≥ 35 г/л:</b>		
■ количество пациентов, абс.	306	74
■ количество осложнений, абс. (%)	19 (6,2)	9 (12,2)
■ достижение УВО, абс. (%)	168 (54,9)	27 (36,5)



2. Пациентам, находящимся в листе ожидания, за 30 дней до трансплантации печени для предотвращения инфицирования показана ПВТ (рекомендация А1).

3. Пациентам с ГЦК, которым показана трансплантация печени, с сохраненной функцией печени (класс А по шкале Чайлда – Пью) назначается рибавирин (1000–1200 мг/сут в зависимости от веса) + софосбувир (400 мг/сут) (рекомендация А1).

Для пациентов с ГЦК и сохраненной функцией печени (класс А по шкале Чайлда – Пью), которым показана трансплантация печени, схемой выбора может быть ПЭГ-ИФН-альфа + рибавирин (1000–1200 мг/сут) + софосбувир (400 мг/сут) в течение 12 недель (рекомендация В1) [18].

4. Согласно рекомендациям AASLD перед трансплантацией печени пациентам назначают софосбувир (400 мг/сут) + рибавирин (с учетом клиренса креатинина и уровня гемоглобина) до 48 недель (класс IIb, уровень В).

Пациентам с ЦП (класс С по шкале Чайлда – Пью) не рекомендуется:

- ✓ ПВТ, содержащая ПЭГ-ИФН-альфа (класс III, уровень А, AASLD);
- ✓ монотерапия ПЭГ-ИФН-альфа, рибавирином или DAA (класс III, уровень А, AASLD);
- ✓ схемы, содержащие телапревир, боцепревир, симепревир (класс III, уровень А, AASLD).

Пациенты из группы высокого риска должны быть ориентированы на схемы, не содержащие ИФН, в том числе через программы расширенного доступа [15, 18].

Все пациенты с ЦП в исходе HCV-инфекции, в том числе достигшие УВО, должны регулярно обследоваться на наличие ГЦК (рекомендация А1) [18].

### Лечение цирроза печени HBV-этиологии

Основная цель современной ПВТ у больных с хроническим гепатитом В (ХГВ) – предотвратить прогрессирование заболевания, то есть развитие ЦП.

В ЦНИИГ в 2012 г. было обследовано 9617 пациентов, из них HBV-инфекция выявлена у 128 (1,3%).

Таблица 5. Принципы назначения ПВТ у больных циррозом печени HBV-этиологии

Стадия ЦП	Мероприятия
Компенсированная	ПВТ может назначаться независимо от уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровня вирусной нагрузки. ПВТ длительная и пожизненная. Препараты выбора: энтекавир и тенофовир
Декомпенсированная	Координированное с центром трансплантации лечение. ПВТ назначается независимо от АЛТ и ДНК HBV. Препараты выбора: энтекавир и тенофовир

При этом практически у 30% больных вирусная нагрузка превысила 2000 МЕ/мл. ЦП в исходе ХГВ диагностирован у 19 (14,8%) больных [22].

В мировой клинической практике применяется семь препаратов для противовирусного лечения ХГВ. Однако существуют правила выбора и применения указанных препаратов при ЦП (табл. 5).

Доказано, что ПВТ эффективна в подавлении репликации HBV-инфекции, в регрессе процессов воспаления и фиброза, предотвращении прогрессирования заболевания. Однако современные препараты не способны привести к полной эрадикации вируса. При этом HBV-инфекцию необходимо контролировать.

Какие пациенты и когда должны начать терапию?

Для больных с ЦП HBV-этиологии тактика «наблюдать и ждать» не подходит. EASL и AASLD рекомендуют начинать лечение всех пациентов с ЦП, в том числе декомпенсированным, независимо от уровня вирусной нагрузки и активности аланинаминотрансферазы. Кроме того, всем пациентам перед трансплантацией печени назначают ПВТ, что снижает риск рецидива HBV-инфекции после операции. Итак, что нового в лечении ЦП HBV-этиологии?

Появляется все больше доказательств, что длительное лечение аналогами нуклеозидов (АН) не только предотвращает прогрессирование заболевания, но и изменяет стадию фиброза [22, 23]. Данные клинических исследований фазы III по применению тенофовира (участвовало 348 пациентов, изучали биопсийный материал ПВТ через пять лет) показали, что

в 51% случаев фиброз снижался на одну стадию или более, в 74% случаев наблюдался регресс ЦП [24]. Кроме того, имеются данные об эффективности применения АН при декомпенсированном ЦП. Так, продемонстрирована эффективность и безопасность двухлетнего применения комбинации тенофовира и энтекавира у больных с декомпенсированным ЦП. Однако аналогичная эффективность показана в другом исследовании, в ходе которого сравнивали энтекавир и тенофовир. При этом указанные препараты были сопоставимы по эффективности [25, 26].

Все рекомендации указывают на необходимость длительной, часто пожизненной ПВТ с помощью АН в группе пациентов с ЦП HBV-этиологии. Прекращение терапии может рассматриваться у больных с декомпенсированным ЦП только в случае достижения элиминации HBsAg. После отмены ПВТ все пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для исключения рецидива вирусной инфекции и риска развития ГЦК [18, 26].

### Лечение осложнений цирроза печени

Лечение осложнений ЦП предполагает терапию:

- ✓ острой печеночной недостаточности;
  - ✓ портосистемной энцефалопатии;
  - ✓ спонтанного бактериального перитонита;
  - ✓ портальной гипертензии (профилактика и лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода);
  - ✓ асцита;
  - ✓ гепаторенального синдрома (ГРС).
- Современные достижения в лечении осложнений ЦП во многом



представлены в рекомендациях EASL 2010 г. [27].

Асцит – наиболее частое осложнение ЦП. При этом в 50% случаев у пациентов с компенсированным ЦП в течение десяти лет развивается асцит. Отметим, что асцит – главная причина госпитализации больных ЦП [28, 29].

Основным патогенетическим лечением асцитического синдрома является адекватное восполнение альбумина, что на практике не всегда реализуется и имеет неблагоприятные последствия. Крайне важно соблюдать режимы введения и дозирования альбумина в зависимости от сопутствующих факторов и состояний (табл. 6) [27].

Еще один относительно новый момент – ведение пациентов при развитии ГРС. В настоящее время доказано, что стандартом терапии ГРС 1-го типа является медикаментозная терапия с применением терлипессина и альбумина, что улучшает функцию почек и достоверно повышает выживаемость пациентов. Кроме того, такую терапию можно считать обязательной

для пациентов с ГРС, ожидающих трансплантации печени, поскольку после проведения последней у таких пациентов улучшается прогноз [30, 31]. Показано, что у пациентов, получавших терлипессин, в 50–78% случаев повышалась скорость клубочковой фильтрации > 40 мл/мин. Рекомендуемый режим применения терлипессина (1–2 мг каждые 4–6 часа внутривенно болюсно) и альбумина (1 г/кг с последующим переходом на 40 г/сут внутривенно капельно) продемонстрировал значительное улучшение микроциркуляции и функции почек. Длительность терапии терлипессинотерапией – максимально до 14 суток. Ишемические побочные эффекты более редкие (5–10%) и мягкие по сравнению с орлипессинотерапией. Кроме того, терлипессин эффективен в профилактике сосудистой дисфункции после удаления большого объема асцитической жидкости. Противопоказаниями к назначению терлипессина являются ишемические сердечно-сосудистые заболевания. Поэтому в отношении

больных необходим тщательный контроль на предмет развития сердечных аритмий, признаков висцеральной и сердечной ишемии. Любопытно, что рецидивы ГРС 1-го типа после прекращения применения терлипессина сравнительно редки (уровень А1) [32]. Таким образом, современные мероприятия при развитии ГРС предполагают:

- отмену диуретиков;
  - антибактериальную терапию в целях профилактики спонтанного бактериального перитонита;
  - инфузии альбумина: 1 г/кг/день в течение 1–3 суток (далее 40 г/сут);
  - инфузии терлипессина: 1 мг/4–6 ч (одни-двое суток), в отсутствие положительной динамики к третьим суткам (при снижении уровня креатинина менее чем на 25%) – переход на дозу 2 мг/4–6 ч.
- В качестве альтернативного способа коррекции ГРС рекомендован октреотид 100 мкг (подкожно) три раза в сутки в сочетании с мидодрином 2,5 мг или норадrenalином 0,5–3 мг/ч (внутривенно).

Таблица 6. Режимы дозирования альбумина

Показание	Доза альбумина			Минимальная рекомендованная доза	Максимальная рекомендованная доза	Длительность применения
	1-й день	2-й день	3-й день			
Гепатодепрессия 2–3-й стадии	40 г/сут			–	100 г/сут	До купирования состояния
Отечно-асцитический синдром + спонтанный бактериальный перитонит	1,5 г/кг		1 г/кг	40 г/сут	100 г/сут	До контрольного исследования асцитической жидкости
Отечно-асцитический синдром + гепаторенальный синдром	1,5 г/кг		1 г/кг	40 г/сут	100 г/сут	До снижения креатинина менее 133 мкмоль/л
Отечно-асцитический синдром + диуретико-ассоциированные осложнения (в том числе выраженные судороги)	40 г/сут			40 г/сут	100 г/сут	До разрешения осложнений
Асцит III + объемный парацентез	8–10 г/л эвакуированной жидкости	1,5 г/кг	1 г/кг	40 г/сут	100 г/сут	В день проведения парацентеза
Рефрактерный асцит	40 г/сут			40 г/сут	100 г/сут	До купирования состояния
Неосложненный отечно-асцитический синдром, асцит II–III стадии	40 г/сут			40 г/сут	100 г/сут	До разрешения асцита и/или нормализации показателя альбумина сыворотки



При неэффективности указанных мероприятий рекомендованы трансъюлярное портосистемное шунтирование (ТИПС), гемодиализ, трансплантация печени [33, 34]. ТИПС – методика, позволяющая выполнить эффективную декомпрессию портальной системы за счет соединения между воротной веной и системной циркуляцией и в конечном итоге устраняющая проявления портальной гипертензии (профилактика и лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, рефрактерного асцита). Следует также отметить новые рекомендации AASLD (2014) по лечению печеночной энцефалопатии (ПЭ), а также новые аспекты, касающиеся ведения пациентов данной категории [34].

1. Наличие эпизодов ПЭ (спонтанной или рецидивирующей) требует активного лечения (уровень II-2, A1).
2. Вторичная профилактика ПЭ рекомендуется после первых эпизодов (уровень I, A1).
3. Первичная профилактика для предотвращения эпизодов ПЭ обязательна у больных ЦП (уровень II-3, C2).
4. Рецидивирующая некурабельная ПЭ вместе с печеночной недостаточностью является показанием для трансплантации печени (уровень I).

Рекомендации содержат обязательное требование постоянного мониторинга и исключения про-

воцирующих факторов ПЭ для пациентов с хроническими заболеваниями печени (уровень II-2, A1). В плане медикаментозной терапии ПЭ следует учитывать следующие положения [34].

Лактулоза является препаратом первой линии терапии эпизодической и рекуррентной ПЭ (уровень II-1, B1). Рекомендуется применение лактулозы (перорально) в небольших количествах, рассчитанных индивидуально (в среднем по 25 мл 2–3 р/сут) до достижения мягкого стула 2–3 р/сут.

Рифаксимин – эффективное средство дополнительной терапии к лактулозе для профилактики рецидива (уровень I, B1).

Аминокислоты с разветвленной цепью могут использоваться в качестве альтернативного или дополнительного способа терапии у пациентов, не отвечающих на традиционную терапию (уровень I, B2).

Л-орнитин-Л-аспартат (внутривенно) можно применять в качестве альтернативного или дополнительного способа терапии пациентов, не отвечающих на традиционную терапию (уровень I, B2). Указано, что пероральный прием Л-орнитина-Л-аспартата недостаточно эффективен.

Неомицин используется в качестве альтернативной терапии ПЭ (уровень II-1, B2).

Метронидазол можно применять как альтернативную терапию ПЭ (уровень II-3, B2).

## Заключение

Еще раз отметим новые и эффективные с позиции доказательной медицины положения, которые необходимо применять в лечении пациентов с ЦП.

Использование современных высокоэффективных противовирусных препаратов при ЦП HCV-этиологии в качестве этиотропной терапии в большинстве случаев приводит к элиминации вируса гепатита С и позволяет добиться регресса фиброза и цирроза, достоверно снизить летальность и риск развития ГЦК.

Применение аналогов нуклеозидов с высоким генетическим барьером и высокой антивирусной активностью при ЦП HBV-этиологии обеспечивает длительную супрессию вируса гепатита В, регресс фиброза и цирроза, снижает потребность в трансплантации печени, улучшает качество жизни пациентов.

Подходы к ведению пациентов с осложнениями ЦП постоянно совершенствуются. Новые фармакоагенты для лечения осложнений ЦП появляются нечасто, поэтому необходимо постоянно изучать подходы, получившие подтверждение с позиции доказательной медицины, совершенствовать отечественные и внедрять в клиническую практику международные рекомендации. Это позволит сделать медицинскую помощь пациентам более эффективной. ●

## Литература

1. The Liver Meeting 2013: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2013. Abstr. 23.
2. *Asrani S.K., Kamath P.S., Redersen R. et al.* Liver related mortality in the US is underestimated // *Hepatology*. 2010. № 52. 408A.
3. <http://emedicine.medscape.com/article/185856-overview#showall>.
4. *Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M. et al.* The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data // *J. Hepatol*. 2013. Vol. 58. № 3. P. 593–608.
5. *Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А. и др.* Алкогольная болезнь печени. М.: Люкс принт, 2008.
6. *Henry J.A., Moloney C., Rivas C., Goldin R.D.* Increase in alcohol related deaths: is hepatitis C a factor? // *J. Clin. Pathol*. 2002. Vol. 55. № 9. P. 704–707.
7. *Kowdley K.V., Wang C.C., Welch S. et al.* Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born persons living in the United States by country of origin // *Hepatology*. 2012. Vol. 56. № 2. P. 422–433.
8. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. ISBN 978 92 4 154875 5 (NLM classification: WC 536). © World Health Organization 2014. All rights reserved. Publications of the World Health Organization are available on the WHO website ([www.who.int](http://www.who.int)). Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2014. New York: Oxford University Press; 2014; <http://www.ncc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-c>.
9. *McCombs J., Matsuda T., Tonnu-Mehara I. et al.* Impact of treatment on long-term morbidity and mortality in chronic hepatitis C patients receiving care through the US Veterans Health Administration. Program and abstracts of the 64<sup>th</sup>



- Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2013. Abstr. 246.
10. <http://www.medscape.com/viewarticle/824961>.
11. Vierling J.M., Zeuzem S., Poordad F. et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials // J. Hepatol. 2014. Vol. 61. № 2. P. 200–209.
12. Bakulin I., Pasechnikov V., Varlamicheva A., Sannikova I. NS3 protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: Efficacy and safety // World J. Hepatol. 2014. Vol. 6. № 5. P. 326–339.
13. Абдурахманов Д.Т., Морозов В.Г., Никитин И.Г. и др. Безопасность и эффективность телупревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 1. С. 39–46.
14. <http://www.inpractice.com>.
15. <http://hcvguidelines.org/full-report/when-and-whom-initiate-hcv-therapy>.
16. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R. et al. Poster 1122. AASLD, 2013.
17. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
18. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. 2014. Vol. 60. № 2. P. 392–420.
19. Fontaine H. AFEF, 2013. Abstr. 26.
20. Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Пройдаков М.А. и др. Тромбоцитопения у больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированную противовирусную терапию. Клинические проявления. Особенности патогенеза // Фундаментальные исследования. 2014. № 10. С. 59–63.
21. Afzhal N.H., Dusheiko G.M., Giannini E.G. et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. № 2. P. 442–452.
22. Бакулин И.Г., Хайменова Т.Ю., Сидорова И.О. Лечение больных с циррозом печени HBV-этиологии: успехи, нерешенные вопросы // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 12. С. 114–118.
23. Бакулин И.Г. Нуклеозидные аналоги в лечении цирроза печени в исходе хронического гепатита В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. Т. 19. № 1. С. 22–27.
24. Janssen H.L.A., Sonneveld M.J. Management of hepatitis B infection. Last Reviewed, 2013.
25. Dienstag J.L. Hepatitis B virus infection // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 14. P. 1486–1500.
26. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: update 2009 // Hepatology. 2009. Vol. 50. № 3. P. 661–662.
27. European Association for the Study of the Liver. 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.
28. Marcellin P., Gane E., Buti M. et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study // Lancet. 2013. Vol. 381. № 9865. P. 468–475.
29. Liaw Y.F., Raptopoulou-Gigi M., Cheinquer H. et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study // Hepatology. 2011. Vol. 54. № 1. P. 91–100.
30. Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G. et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome // Gastroenterology. 2008. Vol. 134. № 5. P. 1360–1368.
31. Martín-Llahí M., Pépin M.N., Guevara M. et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study // Gastroenterology. 2008. Vol. 134. № 5. P. 1352–1359.
32. Lata J., Marecek Z., Fejfar T. et al. The efficacy of terlipressin in comparison with albumin in the prevention of circulatory changes after the paracentesis of tense ascites – a randomized multicentric study // Hepatogastroenterology. 2007. Vol. 54. № 79. P. 1930–1933.
33. Runyon B.A., AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update // Hepatology. 2009. Vol. 49. № 6. P. 2087–2107.
34. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver // Hepatology. 2014. Vol. 60. № 2. P. 715–735.

## Liver Cirrhosis: What's New in Treatment

I.G. Bakulin, Yu.G. Sandler

Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department  
Moscow State University of Food Production

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

*It is known that in most cases of HCV-induced liver cirrhosis use of modern highly effective antiviral drugs as etiotropic therapy results in elimination of hepatitis C virus and lets to reach regression of liver fibrosis and cirrhosis as well as significantly reduces mortality rate and development of hepatocellular carcinoma. Here, we present contemporary approaches to treatment of liver cirrhosis of different etiology as well as its complications with regard to evidence-based medicine.*

**Key words:** liver cirrhosis, hepatitis C virus, sustained virological response, direct-acting antiviral agents, antiviral therapy

Once Daily

**SOVRIAD**<sup>®</sup>  
**SIMEPREVIR**  
150 mg capsule

## SOVRIAD<sup>®</sup> – надежный путь к излечению хронического гепатита С, вызванного вирусом генотипа 1

Уверенность в достижении УВО по сравнению с двойной терапией (ПР), даже в группах пациентов, трудно поддающихся лечению<sup>1-5</sup>

Улучшенный профиль безопасности у пациентов с циррозом (F3-F4), по сравнению с ингибиторами протеазы ВГС первого поколения<sup>1-5</sup>

Простой режим дозирования: одна капсула один раз в сутки<sup>1-5</sup>

### ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения **SOVRIAD<sup>®</sup>** (в сокращении)

Регистрационный номер – ЛП-002384. **Торговое название препарата – Совриад<sup>®</sup>**. **Международное непатентованное название – симепревир**. **Лекарственная форма – КАПСУЛЫ**. Фармакотерапевтическая группа – противовирусное средство. Показания к применению: Лечение хронического гепатита С генотипа 1 в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз печени), ранее не получавших лечение или у которых предшествующее лечение (на основе интерферона (пегилированного или неpegилированного) с рибавирином или без него) было неэффективным. Препарат Совриад<sup>®</sup> нельзя применять в качестве монотерапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к симепревиру или любому вспомогательному компоненту препарата; детский возраст до 18 лет; беременность, в том числе беременность женщины-партнерши мужчины, проходящего лечение препаратом Совриад<sup>®</sup> в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином; период лактации; дефицит лактазы; непереносимость лактозы; глюкозо-галактозная мальабсорбция; одновременный прием с препаратами, являющимися умеренными или мощными индукторами или ингибиторами изофермента CYP3A4; противосудорожные препараты (карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал, феноитин), блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (астемизол, терфенадин), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, телитромицин), противогрибковые препараты для приема внутрь (итраконазол, вориконазол, позаконазол, флуконазол), вортиконазол, противовирусные препараты (рифампицин/рифампин, рифабутин, рифапентин), глюкокортикостероидные препараты (дексаметазон

при системном применении), прокинетики (цизаприд), растительные препараты (расторопша пятнистая (*Silybum marianum*), зверобой (*Hypericum perforatum*), препараты для лечения ВИЧ-инфекции (препараты, содержащие кобицистат; нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: эфавиренз, делавирдин, этравирин, невирапин; ингибиторы протеазы: комбинация дарунавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир, фосампренавир, ампренавир, логинавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, тилранавир); противопоказания к терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином также применимы и к комбинированной терапии с лекарственным препаратом Совриад<sup>®</sup>: нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин), декомпенсированный цирроз печени, нарушение функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по Чайлд-Пью). Полный перечень противопоказаний к терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином приведен в соответствующих инструкциях по применению. С осторожностью: у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); у пожилых пациентов (возраст старше 65 лет); при одновременном приеме с препаратами, метаболизируемыми преимущественно изоферментом CYP3A4. **Применение при беременности и лактации:** Применение препарата Совриад<sup>®</sup> в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином противопоказано во время беременности. **Лактация:** Из-за возможного неблагоприятного воздействия препарата Совриад<sup>®</sup> на грудных детей, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене/отказе от терапии лекарственным препаратом Совриад<sup>®</sup> с учетом преимуществ грудного вскармливания для ребенка и положительных эффектов терапии у матери. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата Совриад<sup>®</sup> – одна капсула (150 мг) внутрь 1 раз в день во время еды. Тип пищи не влияет на фармакокинетические параметры симепревира. Капсулы следует глотать целиком. Совриад<sup>®</sup>

необходимо применять в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Информация по способу применения и дозам пэгинтерферона альфа и рибавирина приведены в соответствующих инструкциях по применению. Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом Совриад<sup>®</sup> в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином составляет 12 недель. У ранее не получавших терапию пациентов и пациентов с рецидивом в анамнезе, включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельного лечения лекарственным препаратом Совриад<sup>®</sup> в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, терапия пэгинтерфероном альфа и рибавирином должна быть продолжена в течение 12 недель (общая продолжительность терапии – 24 недели). У пациентов с неэффективностью предшествующей терапии (включая отсутствие ответа или частичный ответ), включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельной терапии лекарственным препаратом Совриад<sup>®</sup> в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, терапия пэгинтерфероном альфа и рибавирином должна быть продолжена в течение 36 недель (общая продолжительность терапии – 48 недель). **Побочное действие:** Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: запор; нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение уровня билирубина в крови; нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, реакция фоточувствительности; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка; отклонения со стороны

лабораторных показателей: гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы. Нежелательные реакции, наблюдаемые при терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином, описаны в соответствующих инструкциях по применению. **Передозировка:** Информация по передозировке симепревиrom у человека ограничена. **Особые указания:** Не допускается применение лекарственного препарата Совриад<sup>®</sup> в качестве средства монотерапии. Симепревир необходимо назначать в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** В настоящее время неизвестны какие-либо эффекты лекарственного препарата Совриад<sup>®</sup> на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения **SOVRIAD<sup>®</sup>**

ООО «Джонсон & Джонсон»  
121614, Россия, Москва, ул. Крылатская, 17/2  
Тел.: 8 (495) 755-83-57  
Факс: (495) 755-83-58  
www.janssencilag.ru

#### Литература:

1. Jacobson IM, et al. Hepatology 2013;58(Suppl1): 756A-757A. Abstract 1122.
2. Forns X, et al. Hepatology 2013;58(Suppl1): 756A-757A. Abstract 1092.
3. Zeuzem S, et al. Gastroenterology, 2014, epub.
4. Dieterich D, et al. EASO 2013, Abstract LBPS9/5.
5. Инструкция по назначению лекарственного препарата для медицинского применения **SOVRIAD<sup>®</sup>**

**Janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF **Johnson & Johnson**



# Спонтанный бактериальный перитонит при циррозе печени: дифференциальная диагностика и лечение

Е.В. Винницкая

Адрес для переписки: Елена Владимировна Винницкая, evinn@mail.ru

*Диагностика спонтанного бактериального перитонита (СБП) у больных циррозом печени и асцитом чрезвычайно сложна. По сути, СБП является диагнозом исключения. Результаты клинических исследований подтверждают, что СБП – сложный инфекционный процесс, сопровождающийся синдромом системной воспалительной реакции. Именно поэтому СБП требует своевременной профилактики и адекватной антибактериальной терапии на ранних этапах развития.*

**Ключевые слова:** спонтанный бактериальный перитонит, цирроз печени, асцит, гепаторенальный синдром

**С**понтанный бактериальный перитонит (СБП) – частный случай первичного перитонита у больных декомпенсированным циррозом печени. СБП развивается в результате транслокации кишечной флоры на фоне избыточного бактериального роста, воспаления брюшины, контаминации асцитической жидкости (АЖ).

Первичный бактериальный перитонит встречается достаточно редко и вызывает трудности при диагностике. Существует несколько способов проникновения микроорганизмов в брюшную полость: гематогенный путь, при котором бактерии попадают в кровь из отдаленных очагов инфекции (одон-

тогенный, урогенитальный, бронхогенный и др.), лимфогенный. Кроме того, микроорганизмы могут проникать в брюшную полость при сальпингофорите [1–6].

Вторичный бактериальный перитонит является следствием перфорации полых органов, ущемления грыжевых выпячиваний, хирургических вмешательств, тяжелых воспалительных процессов в брюшной полости и малом тазу. При диагностике вторичного бактериального перитонита следует руководствоваться правилом исключения всех часто встречающихся причин, вызывающих перитонит у больных без асцита. Во всех случаях вторичный бактериальный перитонит служит

абсолютным показанием к оперативному лечению.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика бактериального перитонита у больных асцитом основана:

- ✓ на определении генеза асцита;
- ✓ верификации инфицированности АЖ;
- ✓ установлении одного или нескольких этиологических факторов, спровоцировавших перитонит.

В 15% случаев асцит не связан с болезнями печени. Асцит и периферические отеки могут развиваться на фоне осложнений болезней сердца, почек, при нарушении кровотока в нижней, воротной и нижней полой венах, нарушении всасывания и экскреции белков в тонкой кишке, микседеме [1]. В структуре асцита на долю так называемых смешанных асцитов, вызванных двумя и более причинами, приходится около 5% [1]. Как правило, пациенты с таким заболеванием страдают не только циррозом печени (ЦП), но также туберкулезом и канцероматозом брюшины. Неполный перечень заболеваний, способных приводить к асциту, представлен в табл. 1 [1–6].

В клинической практике часто проводят дифференциальный



диагноз между СБП и вторичным бактериальным перитонитом, развившимся в результате перфорации полых органов, тяжелыми воспалительными процессами в брюшной полости и малом тазу, панкреатогенным асцитом, абдоминальной формой туберкулеза, канцероматозом брюшины. В случае диагностирования вторичного бактериального перитонита необходимо срочное хирургическое вмешательство. В то же время применение диагностической лапаротомии и даже лапароскопии способно существенно ухудшить прогноз у больных декомпенсированным ЦП и СБП [2, 3]. Источники вторичного бактериального перитонита перечислены в табл. 2 [1–3, 5, 6].

Клинические наблюдения, экспериментальные данные, в том числе результаты научных исследований, выполненных И.А. Ерюхиным и соавт. [3], подтверждают патогенетическую сущность формирования перитонита от реактивной фазы к токсической как результат прорыва биологических барьеров, сдерживающих эндогенную интоксикацию. К таковым прежде всего относятся печень, брюшина, кишечная стенка. Переход к терминальной фазе перитонита определяется истощением защитно-компенсаторных механизмов.

При развитии такого процесса у больных декомпенсированным ЦП на фоне истощения иммунных механизмов имеют место синдром избыточного бактериального роста и повышение внутрибрюшного давления. Указанные процессы могут носить необратимый, фатальный характер с последующим развитием сепсиса и полиорганной недостаточности.

СБП, будучи частным случаем первичного перитонита у больных декомпенсированным ЦП, обычно не требует хирургического вмешательства. В повседневной клинической практике СБП представляет трудноразрешимую диагностическую задачу и остается распространенным, но редко диагностируемым осложнением ЦП [7].

Таблица 1. Заболевания, проявляющиеся асцитом

Болезни печени	Портальный асцит, гепатогенный
Болезни сердца	Кардиальный асцит
Перитониты	Асцит воспаления, бактериальный, паразитарный, грибковый, эозинофильный
Болезни поджелудочной железы	Панкреатический асцит
Злокачественные процессы	Злокачественный асцит, абдоминальные опухоли, метастазы, лимфогранулематоз, лейкоз
Болезни почек	Ренальный асцит
Болезни сосудов	Тромбоз мезентериальных вен, обструкция нижней полой вены, перитонеальный васкулит
Алиментарное истощение при голодании	Гипопротеинемические отеки
Болезнь Уиппла	Гипопротеинемические отеки
Амилоидоз, целиакия и другие заболевания, сопровождающиеся нарушением всасывания	Гипопротеинемические отеки
Эндокринная патология	Гипотиреоз, овариальная гиперстимуляция, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Таблица 2. Источники вторичного бактериального перитонита

Локализация	Частота	Нозологические формы
Червеобразный отросток	30–65%	Аппендицит: перфоративный, флегмонозный, гангренозный
Желудок и двенадцатиперстная кишка	7–14%	Прободная язва, перфорация рака, флегмона желудка, инородные тела и др.
Женские половые органы	3–12%	Сальпингоофорит, эндометрит, пиосальпинкс, разрыв кист яичника, гонорея, туберкулез
Кишечник	3–5%	Непроходимость, ущемление грыжи, тромбоз сосудов брыжейки, перфорация брюшнотифозных язв, перфорация язв при колите, туберкулез, болезнь Крона, дивертикулы
Желчный пузырь	10–12%	Холецистит: гангренозный, перфоративный, флегмонозный, пропотной желчный перитонит без перфорации
Поджелудочная железа	1%	Панкреатит, панкреонекроз
Редко встречающиеся перитониты		Возникают при абсцессах печени и селезенки, циститах, нагноении хилезного асцита, прорыве паранефрита, плеврите, некоторых урологических заболеваниях и др.
Криптогенный перитонит		Первопричину перитонита установить невозможно даже при аутопсии

Клинические симптомы СБП, как правило, невыразительны, носят стертый характер [8–10]: разлитая абдоминальная боль различной интенсивности, лихорадка, рвота, диарея, иногда парез кишечника. Особую роль играют клинические проявления системной воспалительной реакции (СВР) (лейкоциты  $\geq 12,0 \times 10^9/\text{л}$  и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, температура тела  $> 38^\circ\text{C}$ , тахикардия и одышка). Иногда присутствует сразу несколько симптомов.

По данным ряда исследований, в процентном соотношении частота клинических проявлений СБП различна. Например, V. Argoyo констатирует, что боли в животе при этом осложнении ЦП отмечаются в 76–82% случаев, лихорадка – в 69–82%, рвота – в 10–14%, энцефалопатия – в 15–20%, диарея – в 10–11%, парез кишечника – в 6–8%, шок – в 3–10% случаев [11]. Напротив, по результатам наших исследований, у больных СБП болевой синдром наблю-



дается только в 44% случаев (то есть вдвое реже), симптомы раздражения брюшины – в 22%. Нередко выявляются признаки СБР (лейкоциты  $\geq 12,0 \times 10^9/\text{л}$  и сдвиг лейкоцитарной формулы влево – в 66,7% случаев, температура тела  $> 38^\circ\text{C}$  – в 55,6%, тахикардия и одышка – в 41,4 и 37% соответственно) [12].

Почечная недостаточность (гепаторенальный синдром – ГРС) в значительной степени определяет прогноз СБР и развивается у 1/3 больных. С.G. Perdomo и A. Alves de Mattos, обследовав 1030 больных ЦП, из которых у 61 больного развился СБР, в 55,9% случаев выявили ГРС, резко осложнивший течение заболевания [13]. В качестве факторов риска авторы рассматривали исходно низкие показатели артериального давления и сывороточной концентрации натрия, высокий уровень билирубина и нейтрофилез. Прогрессирующая почечная недостаточность при СБР отличается крайней резистентностью к терапии и приводит к летальному исходу, несмотря на ликвидацию инфекции. Причем в этом случае показатель смертности возрастает до 54–87%, что позволяет рассматривать ГРС как один из наиболее тяжелых прогностических признаков [14].

Печеночная энцефалопатия, внезапно нарастающая и осложняющая течение ЦП, также служит одним из важнейших диагностических критериев СБР. В наших наблюдениях она была диагностирована у 22,2% больных СБР, причем встречалась вдвое чаще, чем при вторичном бактериальном перитоните [12].

Таким образом, любое клиническое ухудшение у больных декомпенсированным ЦП, осложненным асцитом, может стать следствием СБР. В то же время, по данным В. Chinnock и соавт., чувствительность оценки клинических симптомов СБР составляет 76%, а специфичность – 34%. Это позволило авторам сделать вывод, что диагностика по клиническим проявлениям недостаточна и тре-

бует дополнительных методов исследования [15].

*Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости.* При обследовании больных ЦП и асцитом непременным условием является предварительное УЗИ для определения объема, акустической однородности АЖ. Отметим, что при перитоните, по данным УЗИ, в АЖ могут визуализироваться флотирующие нити фибрина, взвешенные частицы белка, фибриновые наложения. Однако их наличие не является строго патогномичным для СБР. Между тем выявление акустической неоднородности может направить диагностический поиск в правильное направление, оказать значительную помощь в диагностике.

*Диагностический парацентез.* Как и прежде, сегодня диагностический парацентез имеет огромное значение. Обязательными считаются посев АЖ на культуральные среды, проведение подсчета числа полиморфноядерных лейкоцитов, определение содержания белка и концентрации альбумина, амилазы. В качестве диагностического критерия возможно определение сывороточно-асцитического альбуминового градиента.

Ряд экспертов обращают внимание на необходимость диагностического парацентеза при развитии ГРС, учитывая, что ГРС возникает в 30% случаев на фоне СБР [14]. Для исключения или подтверждения СБР проведение диагностического парацентеза должно быть обязательным диагностическим мероприятием при подозрении на ГРС (уровень доказательности А1).

*Микробиологический метод исследования АЖ.* Золотым стандартом диагностики СБР всегда считался способ определения возбудителей инфекционного процесса с использованием посева АЖ на питательные среды для выявления роста микроорганизмов с последующей идентификацией в чистой культуре. Бесспорное преимущество – абсолютная специфичность метода. Однако невысокая

частота выделения культуры, то есть низкая чувствительность [16], резко снижает диагностическую значимость. Чувствительность микробиологического метода не превышает 25–42%. Даже при использовании последних достижений биотехнологий рост культуры можно получить лишь при наличии в исследуемом материале жизнеспособных бактерий, не поврежденных естественными факторами иммунной защиты или лекарственными препаратами, в частности антибиотиками. Концентрация жизнеспособных бактерий для их определения должна быть достаточно высокой. Это положение подтверждается данными многих научных исследований. В частности, калифорнийские ученые выявили очень низкую эффективность культурального метода: только у семи больных из 201 с доказанным диагнозом удалось получить рост культуры микроорганизмов [15]. В наших исследованиях информативность микробиологического метода была также чрезвычайно низкой – всего 8,9% [12].

Кроме того, к недостаткам способа относится невозможность идентификации и определения концентрации химических субстанций бактериального происхождения. Согласно современным представлениям, последние играют ведущую роль в инициации воспалительных реакций при септических состояниях различной этиологии [15, 16].

*Метод подсчета числа полиморфноядерных лейкоцитов АЖ.* Широкое распространение в клинической практике получила диагностика СБР, основанная на количественном определении содержания полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в АЖ. В исследованиях О. Riggio проведен сравнительный анализ чувствительности, точности и специфичности методов подсчета ПЯЛ в АЖ автоматическим и ручным методами. Авторы не получили различий в результатах и сделали вывод, что автоматический подсчет предпочтительнее [17]. В соответствии с международными



рекомендациями [10, 18] основным предиктором СБП является количество ПЯЛ  $> 500$  кл/мм<sup>3</sup>. Чувствительность этого признака – около 86%, специфичность – 98%. При более низком содержании нейтрофилов  $> 250$  кл/мм<sup>3</sup> чувствительность возрастает до 93%, однако специфичность снижается до 94%. Считается, что для постановки диагноза СБП достаточно количество нейтрофилов, равное  $250$  кл/мм<sup>3</sup>. В зависимости от числа нейтрофилов и идентификации возбудителей инфекции в соответствии с международными рекомендациями выделяют три формы СБП:

- ✓ I – классический, полный вариант, когда АЖ содержит  $> 250$  ПЯЛ/мм<sup>3</sup> и дает рост культуры при микробиологическом исследовании;
- ✓ II – культуро-негативный нейтрофильный асцит: АЖ содержит  $> 250$  ПЯЛ/мм<sup>3</sup>, но не дает роста культуры при микробиологическом исследовании;
- ✓ III – культуро-позитивный асцит с низким содержанием нейтрофилов. АЖ содержит  $< 250$  ПЯЛ/мм<sup>3</sup>, дает рост культуры при высевании на селективные среды (бактрасцит).

В наших исследованиях показано, что низкая чувствительность метода культивирования АЖ на средах не позволяет исключить еще один вариант СБП – ложно культуро-негативный с низким содержанием нейтрофилов, число которых еще не достигло критического значения  $250$  ПЯЛ/мм<sup>3</sup>. Как правило, пациенты, у которых имеется клиническая картина СБП, но отсутствуют нейтрофилез, а посев АЖ так же, как и посев крови, не дает роста, вызывают особую тревогу и требуют своевременной и адекватной терапии [12].

**Биомаркер микробной инфекции.** Под этим термином понимается лабораторный показатель, который может быть измерен как индикатор биологических процессов в норме и при микробных воспалительных процессах [16, 19]. Выделяют три направления поиска микробных инфекций:

- выявление микроорганизмов на уровне ДНК или РНК;
- определение продуктов жизнедеятельности микробов и структурных компонентов микробной клетки;
- измерение уровня молекул иммунного ответа.

**Выявление маркеров микробной инфекции на уровне ДНК или РНК микроорганизмов.** Совершенствование методов молекулярной диагностики открывает новые возможности в диагностике и определении этиологии микробных инфекций. Применение полимеразно-цепной реакции (ПЦР) позволяет не только выявить этиологию бактериемии, но и определить микроорганизмы в биологических жидкостях, в частности в АЖ при бактериальном перитоните. В последнее время появились первые сообщения о клиническом применении коммерческих тестов для определения этиологии бактериемии. Применение тест-систем основано на идентификации микробной клетки и ее дифференциации от человеческой ДНК. Так, уже существующий тест Septi/Fast позволяет выявить ДНК целого ряда наиболее часто встречающихся условно-патогенных микробов. Применяемый способ обладает высокой чувствительностью. Следует также отметить отсутствие влияния воздействия антибиотиков в крови на результат исследования. Однако метод узкоспецифичен и лишь подтверждает либо исключает одну из предполагаемых версий об этиологии инфекции, но не позволяет идентифицировать микроорганизмы при неизвестном возбудителе инфекционного процесса. Новая технология диагностики бактериемии уже нашла применение в научных исследованиях [20, 21]. R. Frances и соавт. исследовали наличие ДНК бактерий в АЖ и сыворотке крови больных ЦП методом ПЦР. В 32% случаев в АЖ и сыворотке крови выявлена бактериальная ДНК. Методом секвенирования у семи больных идентифицирована ДНК *Escherichia coli* и у двух – *Staphylococcus aureus*, что под-

тверждает теорию бактериальной транслокации [21]. В дальнейшем использование количественного метода определения молекул ДНК и РНК с помощью метода ПЦР может получить более широкое применение.

**Измерение маркеров микробной инфекции на уровне молекул иммунного ответа.** К молекулам иммунного ответа относят С-реактивный белок (СРБ), комплекс С-3а, интерлейкины (ИЛ), прокальцитонин. Наибольшее практическое значение в диагностике СБП имеют прокальцитониновый тест и определение СРБ [22–24].

СРБ – белок плазмы крови, относящийся к группе белков острой фазы. Синтез происходит преимущественно в гепатоцитах и инициируется антигенами, иммунными комплексами, бактериями, грибами под воздействием ИЛ-6 и других цитокинов. В крови здоровых людей содержание СРБ минимально. Концентрация СРБ в крови имеет высокую корреляцию с активностью заболевания и стадией процесса (при выраженном воспалительном процессе возможно более чем 20-кратное повышение). СРБ в качестве теста, позволяющего получить объективную информацию о наличии воспаления, широко применяется в клинической практике. Результаты наших исследований, основанные на определении содержания СРБ в АЖ, показали высокую информативность в отношении наличия воспалительного процесса при СБП. Однако отсутствие строгой специфичности ограничивает его применение, поскольку повышение уровня СРБ наблюдается при воспалении практически любого генеза.

Прокальцитонин широко внедряется в практику диагностики тяжелых бактериальных инфекций. Данные метаанализа результатов 33 исследований, проведенных в 1999–2004 гг., демонстрируют преимущества теста на прокальцитонин перед тестом на СРБ. Метод обладает более высокой чувствительностью, является



перспективным в диагностике бактериальной инфекции, однако из-за отсутствия специфичности не решает проблемы диагностики СБП [23].

Отсутствие специфичности, сложность в интерпретации ограничивают применение цитокинов.

## Лечение бактериального перитонита при циррозе печени

В соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита (International Ascites Club – IAC) (2010) до получения результатов посева АЖ всем больным при превышении числа нейтрофилов АЖ  $> 250$  кл/мм<sup>3</sup> рекомендуется эмпирическая антибактериальная терапия [10, 18] цефалоспорином третьего поколения. Цефотаксим – наиболее хорошо изученный и часто применяемый препарат из этой группы – назначается каждые 12 часов в течение пяти дней внутривенно, минимальная разовая доза – 2 г. Цефтриаксон назначается по 1,0 г два раза в сутки. Амоксициллин натрия/клавуланат калия по эффективности сравним с цефотаксимом, применяется внутривенно по 1,2 г каждые шесть часов в течение 5–7 дней.

Сегодня точка зрения, касающаяся выбора антибиотиков первой линии, неоднозначна. Это связано с ростом резистентности микроорганизмов к антибиотикам, продолжительностью жизни тяжелых больных. Итальянские ученые во главе с S. Angeloni провели ряд исследований с целью верификации эффективности рекомендаций IAC по лечению СБП. Была проведена терапия цефотаксимом 32 больным с классическими проявлениями СБП. В результате эффективность терапии составила 59%. Остальным пациентам пришлось через 48 часов сменить антибиотик. Смена антибиотика привела к разрешению инфекции в 87% случаев. Анализируя эффективность цефотаксима в группе больных СБП, в которой удалось получить рост бактериальной культуры, авторы отметили хороший эффект в 44% случаев. Такую низкую эффектив-

ность авторы связывают с резистентностью микроорганизмов к данному антибиотику. Ученые сделали вывод о необходимости поиска других антибиотиков первой линии в лечении СБП [25, 26]. Проведен ряд крупных исследований по изучению комплексного применения антибиотиков. Так, французские исследователи провели сравнительный анализ эффективности комбинированной антибактериальной терапии у 139 больных ЦП, осложненным СБП (во всех случаях СБП верифицирован микробиологически). Энтерококки (*Enterococcus faecium* – 27,7%) были выделены у 48% пациентов, получавших профилактику фторхинолонами. *E. coli* была чувствительна к амоксициллину/клавулановой кислоте и цефалоспорином третьего поколения в 62,5 и 89,5% случаев соответственно. Эффективность ни одного из применяемых антибиотиков в качестве монотерапии не превысила 60%. Авторы указали на эффективность комбинированной антибактериальной терапии, в частности сочетания амоксициллина и цефалоспоринов третьего поколения или ко-тримоксазола в 75–80% случаев (при отсутствии нозокомиальной инфекции) [26]. Применение антибиотиков более широкого спектра действия, по мнению авторов, должно рассматриваться для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций.

Оптимальным критерием эффективности считается снижение числа нейтрофилов в АЖ через два дня после начала антибактериальной терапии по сравнению с исходными показателями [10, 18]. В связи с этим в ходе терапии рекомендуется проводить хотя бы один повторный парацентез через 48 часов от начала терапии.

Критериями неэффективности считаются ухудшение состояния в течение первых часов антибактериальной терапии, а также снижение числа нейтрофилов в АЖ менее чем на 25%. В отсутствие эффекта от антибактериальной терапии рекомендуется смена антибиотика с учетом чувствитель-

ности микрофлоры или эмпирически.

**Применение альбумина.** Парацентез с возмещением объема плазмы альбумином часто применяется при лечении рефрактерных асцитов. Взгляд на эффективность и безопасность этой методики у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом остается спорным. С.Н. Choi и соавт. провели исследование эффективности внутривенного введения альбумина у больных СБП на фоне ЦП. 42 больных СБП были рандомизированы на две группы. Первую группу составил 21 больной, получавший стандартную терапию. 21 пациент второй группы применял альбумин и диуретики. Остальная терапия проводилась по общепринятым стандартам с использованием антибактериальных средств. Общие показатели выживаемости были низкими – 42,5 и 22,5% через шесть и 12 месяцев после лечения соответственно. Обе терапевтические схемы продемонстрировали одинаковую эффективность в лечении СБП. Тем не менее исследователи считают, что применение парацентеза с удалением больших объемов жидкости с внутривенной инфузией альбумина (8 г на каждый литр удаленной АЖ) целесообразно включать в комплексную терапию напряженного или рефрактерного асцита и добавлять к обычной терапии асцита у пациентов с ЦП и СБП по 1 г/кг в первые шесть часов и 20–40 г в день в дальнейшем для профилактики почечной недостаточности (ГРС) [25–27].

**Бактериальная терапия.** Интерес гепатологов к бактериальным препаратам в аспекте применения в лечении СБП обусловлен расширением представлений о патогенезе СБП, позволяющим оценить роль избыточного бактериального роста, процессов микробной транслокации.

Пробиотики – препараты, состоящие из живых микроорганизмов или продуктов микробного происхождения, проявляющие профилактические и лечебные эффекты и регулирующие нормаль-



ную индигенную микрофлору хозяина. В качестве заместительной терапии из множества пробиотиков чаще применяют препараты, содержащие несколько групп микроорганизмов, комплексно воздействующих на микрофлору и способствующих восстановлению биоценоза [5]. Хороший эффект оказывают препараты, содержащие три компонента живых лиофилизированных бактерий, устойчивых к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам: *Bifidobacterium infantis v. liberorum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus faecium*. Бифидобактерии, лактобациллы, нетоксигенный молочнокислый стрептококк группы D поддерживают и регулируют микробиоценоз, обеспечивают антимикробную, витаминную, пищеварительную функции. Попадая в кишечник, их компоненты создают неблагоприятные условия для размножения патогенных микроорганизмов, участвуют в синтезе витаминов группы В, С, РР, К, Е, фолиевой кислоты, способствуют снижению рН кишечного содержимого, а также всасыванию железа, кальция, витаминов.

### Профилактика спонтанного бактериального перитонита

Профилактику СБП рекомендуется проводить всем больным ЦП, осложненным асцитом с высоким риском развития тяжелых бактериальных инфекций, с применением фторхинолонов (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин) 400 мг внутрь каждые 12 часов не менее семи дней. В настоящее время фторхинолоны рассматриваются как важная самостоятельная группа химиотерапевтических препаратов в составе класса хинолонов – ингибиторов ДНК-гиразы, которые характеризуются высокой клинической эффективностью, широкими показаниями к при-

менению и составляют 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. Появление резистентной микрофлоры в этом случае остается существенной проблемой. В связи с низкой выживаемостью после первого эпизода спонтанного перитонита, составляющей в течение первого года 30–50%, а в течение второго года всего 25–30%, рекомендуется рассматривать таких пациентов в качестве кандидатов на трансплантацию печени. Больные ЦП класса В и С по шкале Чайлда – Пью, перенесшие СБП, входят в группу риска повторного развития заболевания. В настоящее время большие рандомизированные исследования показали высокую эффективность непрерывной антибактериальной профилактики у больных ЦП, перенесших СБП.

В соответствии с международными рекомендациями профилактика возвратного бактериального перитонита проводится непрерывно препаратами фторхинолонового ряда (норфлоксацин 400 мг/сут). Рандомизированные исследования норфлоксацина, проведенные J. Fernández и соавт., подтвердили его эффективность в профилактике СБП [28].

В последних научных исследованиях рассматривается роль комбинированного применения пентоксициллина и спарфлоксацина для профилактики СБП. Результаты исследования Т.М. Mostafa указывают на высокий синергизм этих препаратов, что позволя-

ет рассматривать применение их в комбинации для профилактики СБП [29].

Одним из наиболее реальных и перспективных направлений остается профилактическая коррекция синдрома избыточного бактериального роста, применение рифаксимины, пре- и пробиотиков на ранних этапах формирования ЦП.

### Заключение

Дифференциальная диагностика СБП базируется на определении генеза основного заболевания, вызвавшего асцит, исключении асцита смешанного генеза, то есть сочетания двух и более причин, определении инфицированности асцитической жидкости и выявлении этиологического фактора, а также (возможно в первую очередь) на исключении вторичного бактериального перитонита.

Тяжелое течение морфологически доказанного ЦП известной этиологии при повторном наблюдении может уводить начинающего клинициста от мысли о необходимости постоянной проверки диагноза, определяющего тяжесть состояния больного. Именно поэтому необходимо помнить, что наличие асцита у больных ЦП не исключает развития перитонита вторичного характера в такой же степени (возможно и чаще), как у больных без ЦП.

СБП у больных ЦП и асцитом чрезвычайно сложен в диагностике и по своей сути является диагнозом исключения. Клинические данные подтверждают представления об СПБ как о сложном инфекционном процессе, сопровождающемся синдромом системной воспалительной реакции, который в итоге может приводить к развитию сепсиса и полиорганной недостаточности. СБП требует своевременной профилактики и адекватной антибактериальной терапии. ●

### Литература

1. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology: principles and practice. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2002.
2. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
3. Ерохин И.А., Шляпников С.А., Ефимова И.С. Перитонит и абдоминальный сепсис // Инфекции в хирургии. 2004. № 2 (1). С. 2–8.



4. *Runyon B.A.* Early events in spontaneous bacterial peritonitis // *Gut*. 2004. Vol. 53. № 6. P. 782–784.
5. *Парфенов А.И.* Энтерология. М.: Триада-Х, 2002.
6. *Подымова С.Д.* Болезни печени. Руководство. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005.
7. *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. № 60. P. 568–580.
8. *Винницкая Е.В., Осипов Г.А., Дроздов В.Н. и др.* Диагностика спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008. № 3. С. 18–24.
9. *Бакулин И.Г., Винницкая Е.В.* Профилактика и лечение некоторых осложнений при циррозе печени // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 7. Спецвыпуск. С. 8–17.
10. *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.
11. *Arroyo V., Jiménez W.* Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem // *J. Hepatol.* 2000. Vol. 32. Suppl. 1. P. 157–170.
12. *Винницкая Е.В.* Спонтанный бактериальный перитонит. М.: Медпрактика-М, 2011.
13. *Perdomo Coral G., Alves de Mattos A.* Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence and prognosis // *Can. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 17. № 3. P. 187–190.
14. *Бакулин И.Г., Варламичева А.А.* Гепаторенальный синдром: практические рекомендации по диагностике и лечению // *Альманах клинической медицины*. 2014. № 33. С. 23–31.
15. *Chinnock B., Afarian H., Minnigan H. et al.* Physician clinical impression does not rule out spontaneous bacterial peritonitis in patients undergoing emergency department paracentesis // *Ann. Emerg. Med.* 2008. Vol. 52. № 3. P. 268–273.
16. *Белобородова Н.В., Попов Д.А.* Поиск идеального биомаркера бактериальных инфекций // *Клиническая анестезиология и реаниматология*. 2006. № 3. С. 30–39.
17. *Riggio O., Angeloni S., Parente A. et al.* Accuracy of the automated cell counters for management of spontaneous bacterial peritonitis // *World. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. № 37. P. 5689–5694.
18. *European Association for the Study of the Liver.* 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.
19. *Белобородова Н.В.* Сепсис: новый взгляд на проблему // *Терапевтический архив*. 2013. Т. 85. № 11. С. 82–90.
20. *Lian J., Yuan C., Huang G., Bai X.* Clinical significance of bacterial DNA in ascites of patients with cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 21. Suppl. II. A221.
21. *Francés R., Muñoz C., Zapater P. et al.* Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites // *Gut*. 2004. Vol. 53. № 6. P. 860–864.
22. *Yuan L.Y., Ke Z.Q., Wang M., Li Y.* Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis and prediction of spontaneous bacterial peritonitis associated with chronic severe hepatitis B // *Ann. Lab. Med.* 2013. Vol. 33. № 6. P. 449–454.
23. *Su D.H., Zhuo C., Liao K. et al.* Value of serum procalcitonin levels in predicting spontaneous bacterial peritonitis // *Hepatogastroenterology*. 2013. Vol. 60. № 124. P. 641–646.
24. *Lesińska M., Hartleb M., Gutkowski K., Nowakowska-Dulawa E.* Procalcitonin and macrophage inflammatory protein-1 beta (MIP-1β) in serum and peritoneal fluid of patients with decompensated cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // *Adv. Med. Sci.* 2014. Vol. 59. № 1. P. 52–56.
25. *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.
26. *Piroth L., Pechinot A., Di Martino V. et al.* Evolving epidemiology and antimicrobial resistance in spontaneous bacterial peritonitis: a two-year observational study // *BMC Infect. Dis.* 2014. Vol. 14. № 287.
27. *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.
28. *Fernández J., Navasa M., Gómez J. et al.* Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis // *Hepatology*. 2002. Vol. 35. № 1. P. 140–148.
29. *Mostafa T.M., Ibrahim O.M., Badra G.A., Abdallah M.S.* Role of pentoxifylline and sparfloxacin in prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients // *ISRN Gastroenterol.* 2014.

## Spontaneous Bacterial Peritonitis under Liver Cirrhosis: Differential Diagnostics and Treatment

Ye.V. Vinnitskaya

Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department

Contact person: Yelena Vladimirovna Vinnitskaya, evinn@mail.ru

*It is extremely difficult to diagnose spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in patients with liver cirrhosis and ascites. In fact, SBP is a diagnosis of exclusion. Results of clinical studies prove that SBP is a complex infectious process accompanied by a systemic inflammatory response syndrome. This is why SBP needs to be timely prevented and treated with proper antibacterial therapy at early stages of the disease.*

**Key words:** *spontaneous bacterial peritonitis, liver cirrhosis, ascites, hepatorenal syndrome*

# XIII Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» 11—13 декабря 2014 года

Российская академия Государственной службы при Президенте РФ  
Москва, пр-т Вернадского, д. 84, корп. 2

## Организаторы:

Министерство здравоохранения РФ

Ассоциация педиатров-инфекционистов

Департамент здравоохранения г. Москвы

НП «Национальная медицинская палата»

Российская академия медицинских наук

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Союз педиатров России

## Основные научные направления конгресса:

1. Инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
2. Острые кишечные инфекции рота- и норовирусной этиологии
3. ВИЧ-инфекция у детей: эпидемиология, диагностика, лечение
4. Природно-очаговые инфекции
5. Лихорадка Западного Нила, новая среда обитания
6. Инфекционные заболевания центральной нервной системы
7. Инфекции семейства *Herpesviridae*
8. Стандарты оказания неотложной помощи детям с инфекционными заболеваниями
9. Инновационные методы диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней
10. Иммунореабилитация детей с инфекционными заболеваниями
11. Подготовка и повышение квалификации педиатров-инфекционистов
12. Иммунопрофилактика инфекционных болезней

## В рамках конгресса пройдет школа клинического иммунолога

Регистрационный взнос в размере 900,00 (Девятьсот) рублей (включая НДС) должен быть переведен на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов: Московский банк Сбербанка России (ОАО), г. Москва, ИНН 7715357788, КПП 771501001, р/с 40 703 810 038 250 119 984 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, к/с 30 101 810 400 000 000 225, БИК 044525225.

Копия платежного поручения об оплате регистрационного взноса должна быть выслана в адрес кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ по e-mail. В регистрационный взнос входит: оплата присутствия на всех заседаниях, оплата бейджа и портфеля участника конгресса, размещения тезисов в сборнике конгресса.

Тезисы принимаются до 30 октября 2014 года. Тезисы должны быть высланы по e-mail: [chinf-tezis@mail.ru](mailto:chinf-tezis@mail.ru). Работы, присланные по факсу, приниматься не будут.

**Правила оформления тезисов.** Редактор: MS Word. Шрифт: Times New Roman 12, через 1,5 интервала. Отступы: сверху, снизу, слева, справа — 2,5 см. Объем не более одной страницы. Параметры страницы: А4 (портрет). Название работы печатается жирным шрифтом без сокращений строчными буквами, далее надо обязательно указать фамилии авторов, организацию, город и страну.

**Оплата тезисов.** Для публикации тезисов необходимо заплатить 250 рублей (в том числе НДС) на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов, либо оплатить регистрационный взнос, куда уже входит сбор на публикацию тезисов. Фото или скан квитанции платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должны быть высланы на [chinf-tezis@mail.ru](mailto:chinf-tezis@mail.ru) с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия.

**Конкурс молодых ученых.** В рамках конгресса пройдет конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет (студенты, ординаторы, аспиранты и др.). По всем вопросам обращаться в организационный комитет конгресса.

**Выставка.** Параллельно с заседанием конгресса проводится Международная медицинская выставка, в ходе которой российские и зарубежные компании представят современное медицинское оборудование, новые лекарственные препараты, продукты питания для детей. Организатор выставки — Ассоциация педиатров-инфекционистов (8(499)236-25-51, 8(916)516-22-57 Шамшева Ольга Васильевна, [ch-infection@mail.ru](mailto:ch-infection@mail.ru)).

**Гостиница.** По вопросам размещения в гостинице обращаться к Кан Нелли Юрьевне (8(965)289-12-27, [chinf-tezis@mail.ru](mailto:chinf-tezis@mail.ru)). Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

**Контактные данные организационного комитета:**  
[chinf-tezis@mail.ru](mailto:chinf-tezis@mail.ru)  
[www.detinf.ru](http://www.detinf.ru)



<sup>1</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина

<sup>2</sup> Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы

# Роль морфологического исследования в диагностике хронических заболеваний печени в XXI веке

Е.А. Мороз<sup>1</sup>, Д.Л. Ротин<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Екатерина Анатольевна Мороз, moroz-kate@yandex.ru

*В статье представлены современные взгляды на морфологическое исследование печени при хронических заболеваниях. Освещены основные нозологии, требующие гистологического исследования.*

**Ключевые слова:** морфология, печень, биопсия печени, гепатиты

За последние десятилетия были значительно усовершенствованы неинвазивные методы диагностики хронических заболеваний печени. Благодаря появлению чувствительных и специфичных серовороточных маркеров, накоплению опыта в проведении ультразвуковой эластографии печени (с помощью аппарата FibroScan) и разработке магнитно-резонансной эластографии пункционную биопсию для диагностики хронических заболеваний печени, в частности для определения стадии фиброза, стали применять реже [1–3]. Тем не менее для ряда патологических процессов (измененные показатели функции печени неясного генеза, системные или метаболические нарушения (гемохроматоз, болезнь Вильсона – Коновалова)) она остается золотым стандартом.

Биопсию используют в диагностике хронических заболеваний печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит) и очаговых образований (диспластические изменения, доброкачественные и злокачественные опухоли, опухолеподобные процессы). Биопсия позволяет оценить повреждения печени, вызванные лекарственными препаратами. Иногда без гистологического исследования трудно объяснить гепатомегалию неясного

генеза, а также установить выраженность воспаления, фиброза и дистрофии гепатоцитов при хронических заболеваниях печени, таких как алкогольная болезнь печени, неалкогольный стеатоз и стеатогепатит, хронические вирусные гепатиты [4]. Существует несколько методов выполнения биопсии печени, но наиболее надежным и информативным остается чрескожная пункционная биопсия подреберным доступом [5]. Прежде чем приступить к гистологическому исследованию, врач-морфолог должен изучить ряд клинических и лабораторных показателей, позволяющих адекватно оценить биоптат печени. Эти показатели должны быть указаны в направлении биопсийного материала на гистологическое исследование. Наиболее значимы из них пол и возраст пациента, его иммунный статус и серологические данные (Hbс, HbS, HIV), наличие признаков холестаза и цитолиза, количество тромбоцитов, давность симптомов и лабораторных изменений, наличие аутоантител (AMA, ANA, SMA, LKM), данные о приеме лекарств. Важны также результаты методов визуализации, проведенное лечение (диализ, облучение, парентеральное питание) [6].

Без правильной обработки и фиксации материала, его адекватного количества (длина биоптата долж-

на быть не менее 20 мм и содержать не менее 10 порталных трактов), указания места взятия биопсии изучение патологического процесса бывает крайне затруднительным. При адекватно представленном материале для диагностики иногда достаточно рутинной окраски гематоксилином и эозином. Но, как показывает практика, обычно используется ряд гистохимических и иммуногистохимических окрасок – liver panel [7].

К нозологиям, требующим проведения биопсии печени, относят хронические гепатиты. Последние годы ознаменовались значительным прогрессом в понимании сути хронических гепатитов – его этиологии и патогенеза, что определило направление поиска новых диагностических приемов и средств лечения. Стала очевидной несостоятельность существующих морфологических подходов к оценке хронических гепатитов, некорректность клинико-морфологических сопоставлений. Появились терминологические разночтения при оценке каждого типа хронического гепатита. Как следствие, в 1994 г. (Международный конгресс гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе) была разработана классификация хронических гепатитов, в основу которой легла не морфологическая характеристика таких гепатитов, а вызывающий их этиологический фактор и особенности патогенеза. С тех пор классификация не менялась.

Хронические гепатиты представляют собой клинико-морфологический и этиологический синдром. Их современная классификация предусматривает четыре основных критерия оценки – этиологию, пато-



генез, степень активности и стадию болезни. Согласно классификации к хроническим гепатитам относят следующие нозологии:

- ✓ вирусные гепатиты (гепатотропные А, В, С, Е);
- ✓ другие вирусы (EBV, CMV);
- ✓ аутоиммунный гепатит (типы 1, 2, 3);
- ✓ лекарственные гепатиты;
- ✓ первичный склерозирующий холангит;
- ✓ первичный билиарный цирроз;
- ✓ недостаточность альфа-1-анти трипсина и др. [8, 9].

Заключение врача-морфолога основывается прежде всего на морфологических синдромах, характеризующих хронический гепатит в различных отделах ацинуса и дольки [10]. В зависимости от степени поражения того или иного отдела ацинуса или дольки врач-морфолог определяет наличие хронического гепатита и степень его выраженности. Так, в группу гепатитов с преимущественным поражением портальных трактов входят аутоиммунный гепатит, хронический гепатит С, неспецифический реактивный гепатит.

К гепатитам преимущественно с перипортальным воспалением причисляют аутоиммунный гепатит, хронический вирусный гепатит В, недостаточность альфа-1-анти трипсина, болезнь Вильсона – Коновалова. При микроскопическом исследовании биоптатов печени могут быть выявлены воспалительные инфильтраты и некрозы в дольках различной степени выраженности (очаговые, сливающиеся, мостовидные), нередко сочетающиеся с баллонной дистрофией гепатоцитов. Наиболее часто такие изменения выявляют при остром вирусном гепатите, хронических вирусных гепатитах, аутоиммунных и лекарственных гепатитах.

Для оценки активности гепатита и стадии фиброза используют различные шкалы (классификации). Шкала METAVIR наиболее популярна, широко применяется морфологами-гепатологами, основана на оценке активности воспаления и фиброза в изучаемом биоптате [11]. Данная классификация предусматривает четыре степени активности (A0–A3) гепатитов и че-

тыре стадии фиброза (F1–F4). Шкала METAVIR удобна и достаточно проста в использовании. Один из ее основных недостатков – отсутствие переходных форм между стадиями фиброза F3 и F4.

Применяются и другие классификации – R. Knodell (1981), K. Ishak (1995), K. Batts и J. Ludwig (1995), которые, как и METAVIR, имеют преимущества и недостатки.

Среди недостатков современных шкал оценки фиброза выделяют формализованный подход к оценке фиброза и развитию цирроза. Так, по шкале METAVIR четвертая стадия является циррозом, но не равнозначна диагнозу «цирроз печени», предполагающему также наличие сосудистых изменений – шунтов. Это обстоятельство необходимо отмечать в патогистологическом заключении и учитывать при постановке морфологического диагноза [12].

В настоящее время неалкогольный стеатогепатит – одно из заболеваний, предрасполагающих к развитию гепатоцеллюлярного рака. Как правило, этиопатогенетическими факторами его развития считаются диабет, ожирение, гиперлипидемия. Основные микроскопические признаки данной нозологии – стеатоз, воспаление и повреждение гепатоцитов в отсутствие алкогольного анамнеза [13].

Стадии активности неалкогольного стеатогепатита и стадии оценки фиброза иные, чем при других хронических гепатитах. В данной классификации учитывается степень стеатоза и баллонной дистрофии, при оценке стадии фиброза указывается его локализация.

В последнее время активно дискутируется вопрос: требуется ли биопсия печени при постановке диагноза «первичный билиарный цирроз» (ПБЦ) [14]? Диагностика данного заболевания основана на следующих признаках:

- ✓ повышение уровня щелочной фосфатазы в течение шести месяцев;
- ✓ наличие антимитохондриальных антител в сыворотке крови.

Гистологические признаки ПБЦ включают в себя повреждение мелких желчных протоков (дуктулопения) с наличием воспалительных инфильтратов, реакцию желчных

протоков (пролиферация), а также признаки хронического холестаза. Если морфологическое исследование не так важно для установления диагноза ПБЦ, то для оценки его активности и стадии биопсия играет ключевую роль. Установление стадии ПБЦ морфологически проводят по двум шкалам (на выбор) – Batts – Ludwig и Scheuer.

Одним из наиболее сложных патологических процессов, диагностика которых трудна как на клиническом, так и на морфологическом уровне, считается аутоиммунный гепатит (АИГ). В зависимости от аутоантител выделяют три типа АИГ:

- тип 1: наиболее распространенная форма, анти-SMA, анти-ANA позитивный, возраст 10–20 лет, 45–70 лет;
- тип 2: анти-LKM-I позитивный, наиболее характерен для детей, но встречается и у взрослых;
- тип 3: анти-SLA позитивный или анти-LP, обычно встречается у взрослых (30–50 лет).

При морфологическом исследовании выделяют признаки, составляющие классическую триаду АИГ: лимфоплазмоцитарную инфильтрацию портальных трактов, эмпериполез (внедрение лимфоцита в цитоплазму гепатоцита и ее разрушение), формирование розеткоподобных структур. Упрощенные критерии активности и выраженности фиброза приняты группой по изучению АИГ [15, 16]. Отношение к выполнению биопсии при данной патологии неоднозначно.

В статье, опубликованной в 2011 г. группой ученых из Швеции и Японии и посвященной необходимости проведения биопсии, отмечается, что при классическом течении АИГ биопсия не требуется [17]. Она небезопасна и дорога. Однако существует мнение, что данный диагноз нуждается в гистологическом подтверждении при типичном течении АИГ [18, 19], а также в случае, когда необходимо исключить другое заболевание, в частности лекарственный гепатит. К патологическим процессам, требующим гистологического исследования, можно отнести и так называемый перекрестный синдром (overlap syndrome), характеризующийся сочетанием клинических,



серологических и гистологических признаков двух аутоиммунных заболеваний печени у одного пациента. Выделяют несколько вариантов перекрестного синдрома – АИГ в сочетании с первичным билиарным циррозом, АИГ в сочетании с первичным склерозирующим холангитом, АИГ в сочетании с аутоиммунным холангитом, а также хронический вирусный гепатит С с аутоиммунным компонентом. Наиболее распространенные вари-

анты – сочетание АИГ и первичного билиарного цирроза или сочетание АИГ и первичного склерозирующего холангита.

Единых и общих критериев диагностики и ведения пациентов не существует. Задача гепатолога в данном случае – заподозрить наличие такого синдрома у пациентов при наличии морфологических признаков обоих заболеваний [20].

К особой форме холангиопатий из группы первичных склерози-

рующих холангитов относят и так называемый Ig4-склерозирующий холангит, связанный с другими Ig4-ассоциированными фибросклерозирующими заболеваниями (аутоиммунный панкреатит) с первичным поражением внепеченочных желчных протоков и выявлением Ig4<sup>+</sup>-клеток [21].

Несмотря на расширение диагностических возможностей, гистологическое исследование остается первоочередным в гепатологии. ●

## Литература

1. *Talwalkar J.A., Yin M., Fidler J.L. et al.* Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications // *Hepatology*. 2008. Vol. 47. № 1. P. 332–342.
2. *Friedrich-Rust M., Ong M.F., Martens S. et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. № 4. P. 960–974.
3. *Castéra L., Vergniol J., Foucher J. et al.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128. № 2. P. 343–350.
4. *Geller S.A.* Liver: tissue handling and evaluation // *Methods Mol. Biol.* 2014. Vol. 1180. P. 303–321.
5. *Rodziewicz M., Moreno-Otero R.* Role of percutaneous liver biopsy // *Hepat. Mon.* 2012. Vol. 12. № 4. P. 294–295.
6. *Geller S.A., Petrovic L.M.* Biopsy interpretation of the liver. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
7. *Chan A.W.H., Quaglia A., Haugk B., Burt A.* Atlas of Liver Pathology. Series: Atlas of Anatomic Pathology. 2014.
8. *Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al.* Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // *Hepatology*. 1994. Vol. 19. № 6. P. 1513–1520.
9. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994 // *Am. J. Gastroenterol.* 1994. Vol. 89. Suppl. 8. P. S177–181.
10. *Lamps L.W.* Diagnostic pathology hepatobiliary & pancreas, 2011.
11. *Bedossa P., Poynard T.* An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group // *Hepatology*. 1996. Vol. 24. № 2. P. 289–293.
12. *Roscamts T.* Liver biopsy: still the gold standard? The International Liver Congress, 2014. EASL postgraduate course. Viral hepatitis. P. 34–37.
13. *Neuman M.G.* Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis // *Exp. Mol. Pathol.* 2014.
14. *Zein C.O., Angulo P., Lindor K.D.* When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis? // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. Vol. 1. № 2. P. 89–95.
15. *Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B. et al.* International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 31. № 5. P. 929–938.
16. *Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. № 1. P. 169–176.
17. *Björnsson E., Talwalkar J., Treeprasertsuk S. et al.* Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. № 1. P. 57–63.
18. *Schiano T.D., Fiel M.I.* To B(iopsy) or not to B(iopsy)... // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. № 1. P. 3–4.
19. *Suzuki A., Brunt E.M., Kleiner D.E. et al.* The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury // *Hepatology*. 2011. Vol. 54. № 3. P. 931–939.
20. *Saxena R.* Practical hepatic pathology: a diagnostic approach, 2013.
21. *Okazaki K., Yanagawa M., Mitsuyama T., Uchida K.* Recent advances in the concept and pathogenesis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system // *Gut. Liver.* 2014. Vol. 8. № 5. P. 462–470.

## The Role of Morphology Diagnostics in Chronic Liver Diseases in the 21<sup>st</sup> Century

Ye.A. Moroz<sup>1</sup>, D.L. Rotin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

<sup>2</sup> Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department

Contact person: Yekaterina Anatolyevna Moroz, moroz-kate@yandex.ru

*Modern views on morphological examination of the liver under chronic diseases are reviewed in the paper. The main nosological entities requiring histological examination are outlined.*

**Key words:** morphology, liver, liver biopsy, hepatitis

# РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## 8–12 декабря 2014



## ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

V Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



## ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

24-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



## ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

8-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



123100, Россия, Москва,  
Краснопресненская наб., 14  
Единый справочно-  
информационный центр:  
8 (499) 795-37-99  
E-mail: [centr@expocentr.ru](mailto:centr@expocentr.ru)  
[www.expocentr.ru](http://www.expocentr.ru),  
[expocentr.pf](http://expocentr.pf)

### Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- ЦВК «Экспоцентр»

### При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии медицинских наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Представительства Всемирной организации здравоохранения в РФ

12+



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
университет пищевых  
производств

# Тромбоз воротной вены: современный взгляд на вопросы этиопатогенеза, профилактики и лечения

И.Г. Бакулин<sup>1, 2</sup>, Н.В. Шаликиани<sup>1</sup>

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

Тромбоз воротной вены (ТВВ) – это форма венозного тромбоза, вызывающего нарушение или прекращение кровотока в воротной вене. Распространенность ТВВ составляет около 1% в общей популяции, наиболее часто встречается на фоне цирроза печени, воспалительных заболеваний брюшной полости и гепатоцеллюлярной карциномы. Различают полный и частичный тромбоз, а также острую и хроническую форму ТВВ. Острая форма может проявляться ишемией и инфарктом кишечника вследствие распространения тромба на мезентериальные сосуды. Хроническая форма чаще бессимптомная в силу включения компенсаторных механизмов, таких как дилатация печеночной артерии и развитие сети коллатералей. Проявлениями хронического ТВВ могут быть кровотечения из желудочно-кишечного тракта как следствие портальной гипертензии и билиопатия. Методами диагностики при ТВВ являются доплеросонография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография с контрастированием. Антикоагулянтная терапия считается терапией выбора при остром ТВВ. При хроническом ТВВ рекомендованы мониторинг и профилактика кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), при необходимости медикаментозный тромболитис. ТВВ является предиктором смертности при трансплантации печени.

**Ключевые слова:** тромбоз воротной вены, цирроз печени, этиологические факторы, диагностика острого и хронического тромбоза, антикоагулянтная терапия

## Эпидемиология

Тромбоз воротной вены (ТВВ) подразумевает полную или частичную окклюзию просвета сосуда, дренирующего русло органов желудочно-кишечного тракта. Впервые ТВВ был описан в 1868 г. у пациента со спленомегалией, асцитом и варикозно расширенными венами пищевода (ВРВП) [1].

ТВВ диагностируется у 5–10% пациентов с портальной гипертензией в развитых странах и у 30–35% пациентов в развивающихся странах из-за высокой частоты инфекционных осложнений, предрасполагающих к ТВВ [2].

Распространенность ТВВ среди пациентов с циррозом печени (ЦП), выявляемая при аутопсии, составляет 6–64%, по результатам ультразвуковой диагностики – 5–24% [3]. Риск развития тромбоза тесно связан с тяжестью заболевания печени и составляет менее 1% случаев у больных с компенсированным ЦП, 8–25% случаев у больных, которые являются кандидатами на трансплантацию печени [4, 5].

По результатам 24 000 вскрытий, выполненных в Швеции в 1970–1982 гг., распространенность ТВВ в общей популяции составила 1%.



При этом на долю ЦП пришлось 28%. Наиболее частой причиной тромбоза стало злокачественное поражение печени (первичное – 23%, вторичное – 44%). В 10% случаев ТБВ был вызван инфекционным и воспалительным заболеванием органов брюшной полости, в 3% – миелопролиферативной болезнью. Интересно, что в 14% случаев причины тромбоза не выявлены [6].

### Этиология

В качестве этиологических факторов возникновения тромба в системе воротной вены выделяют интраабдоминальные (локальные), на долю которых приходится около 70% случаев ТБВ, и системные – 30% случаев ТБВ.

Согласно данным Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) 2009 г., к *интраабдоминальным* факторам относят [7]:

- ✓ цирроз печени;
- ✓ рак органов брюшной полости;
- ✓ неонатальный омфалит. Катетеризация пупочной вены;
- ✓ дивертикулит, аппендицит;
- ✓ панкреатит;
- ✓ язву двенадцатиперстной кишки;
- ✓ холецистит;
- ✓ туберкулезный лимфаденит;
- ✓ воспалительные заболевания кишечника;
- ✓ цитомегаловирусный гепатит;
- ✓ механическую травму сосудов в системе воротной вены;
- ✓ спленэктомию, колэктомию, гастрэктомию, холецистэктомию;
- ✓ трансплантацию печени;
- ✓ травмы брюшной полости;
- ✓ трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование, TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt).

Для гепатолога наиболее важными являются вопросы: чем объясняется развитие ТБВ при ЦП? Существуют ли предикторы его развития в зависимости от степени тяжести по критериям Чайлда – Пью или MELD? Говоря о патоморфологических причинах развития ТБВ, необходимо помнить, что одна из основных причин – снижение кровотока в воротной вене вследствие прогрессирующего фиброза. В пос-

Таблица. Системные факторы тромбоза воротной вены (AASLD, 2009)

Врожденные	Приобретенные
Мутация фактора V	Миелопролиферативные заболевания
Мутация фактора II (протромбин)	Антифосфолипидный синдром
Дефицит белка C	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Дефицит белка S	Оральные контрацептивы
Дефицит антитромбина	Беременность, послеродовой период
	Гипергомоцистеинемия
	Злокачественные опухоли

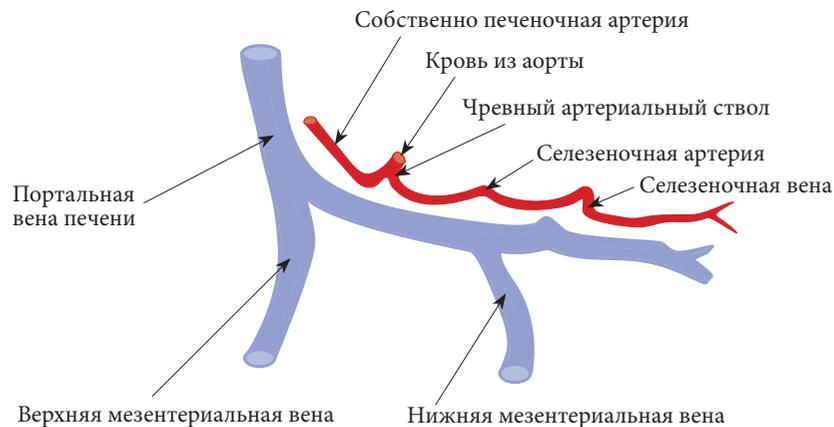


Рисунок. Главные сосуды портальной системы печени

леднее время все больше данных говорят в пользу «протромботического дисбаланса», развивающегося при ЦП (в противовес традиционной представлений о печеночной коагулопатии). Действительно, нарушение белково-синтетической функции печени проявляется уменьшением продукции как антикоагулянтных, так и прокоагулянтных факторов (за исключением фактора VIII). Развитию ТБВ способствуют также снижение активности тромбомодулина (мощный антикоагулянт, активатор белка C), увеличение уровня прокоагулянтного фактора VIII в плазме, неэффективный фибринолиз вследствие снижения уровня плазминогена и повышения уровня ингибитора активатора плазминогена [8, 9].

Злокачественные заболевания органов брюшной полости (чаще рак печени и поджелудочной железы) становятся причиной ТБВ в 21–24% случаев. Это связано, с одной стороны, с гиперкоагуляцией, ассоциированной с неопластическим процессом, с другой – с прямой инвазией

или сдавливанием сосуда массой опухоли и нарушением кровотока [7].

К менее распространенным интраабдоминальным (локальным) факторам относятся лимфаденопатия, синдром системной воспалительной реакции, травмы сосудов при хирургических вмешательствах (TIPS, спленэктомия, трансплантация печени, абляция при гепатоцеллюлярной карциноме и др.) [10].

К *системным* факторам развития ТБВ относят ряд врожденных и приобретенных состояний (см. таблицу).

Мутация фактора V и белка C – наиболее частые врожденные патологии, предрасполагающие к ТБВ. Роль дефицита белка S и антитромбина III не до конца изучена. У пациентов с ЦП определенную роль в развитии тромбоза играет мутация протромбинового гена (в то время как в общей популяции она считается клинически незначимой). Отметим, что среди системных факторов в этиологии ТБВ преобладают приобретенные тромбофилические расстройства по сравне-



нию с врожденными генетическими дефектами коагуляции [11]. Существует формула определения происхождения коагулопатии при ТВВ при наличии сопутствующего заболевания печени. Если соотношение белка С, или белка S, или антитромбина к (фактор II + фактор X)/2 менее 70%, предположительно причиной ТВВ стал генетически обусловленный врожденный дефицит антикоагулянтов [10].

По данным ряда авторов, от 22 до 48% случаев ТВВ считается первичной манифестацией миелопролиферативного заболевания. Точечная мутация 1849G → T в гене, кодирующем тирозин-протеинкиназы JAK2, является высокоспецифической и позволяет говорить о наличии миелопролиферативного заболевания как причины ТВВ [7].

### Патофизиология ТВВ и осложнений

Как известно, воротная вена образуется путем слияния селезеночной и верхней брыжеечной вен. Тромбоз может сформироваться в интрапеченочной части воротной вены, что встречается при раке печени и ЦП, с последующим распространением процесса на внепеченочную часть сосуда.

Тромбоз может возникнуть в селезеночной вене на фоне воспалительного процесса в брюшной полости (чаще хронического панкреатита) и распространиться на воротную вену. Но обычно местом тромбоза становится воротная вена в месте слияния двух вен (см. рисунок) [12]. Осложнения ТВВ связаны с распространением тромба на брыжеечные вены и кишечные аркады. Тромбоз в кишечных аркадах, с одной стороны, нарушает их функционирование как механизма компенсации в результате коллатерального кровообращения, поддерживающего нормальное кровоснабжение тонкой кишки, с другой – способен привести к рефлекторному сужению артериол с последующей ишемией соответствующего участка тонкой кишки. К тяжелым осложнениям интестинальной ишемии относится инфаркт кишечника, который наблюдается у 5% больных с острым ТВВ [13].

Интересен тот факт, что ТВВ не приводит к изменению функции печени. При этом, как правило, в показателях, указывающих на гепатодепрессию, нет отклонений. Однако, согласно экспериментальным исследованиям, ТВВ может вызвать определенные гистологические изменения в печени. Так, лигирование портальных вен у крыс приводило к апоптозу гепатоцитов и сопровождалось усилением митотической активности в перфузируемых участках. При этом выраженность апоптоза зависела от степени лигирования воротной вены. Этим феноменом объясняется положительный эффект эмболизации ветвей воротной вены при обширных резекциях печени: за счет атрофии «эмболизированного» участка происходит гипертрофия оставшейся части печени, вследствие чего повышается эффективность хирургического вмешательства [14, 15].

В то же время описаны механизмы, благодаря которым при нарушении портального кровотока (на его долю приходится 2/3 кровоснабжения печени) не происходит значимых изменений функций печени. Во-первых, в ответ на снижение портального кровотока отмечается расширение печеночной артерии, что способствует увеличению притока крови к печени по артериальному руслу. Во-вторых, развивается сеть коллатералей, по которой кровь попадает в печень, обходя «блок» в воротной вене. Коллатеральные вены приобретают вид кавернозного сосудистого образования – «портальной каверномы», период формирования которой составляет в среднем пять недель. При эндоскопической ретроградной холангиографии кавернозная мальформация портальной вены выглядит как губкоподобная масса под печенью. Не следует забывать, что кавернома способна вызвать компрессию желчных протоков (портальную билиопатию). В процесс могут быть вовлечены как внутри-, так и внепеченочные желчные протоки. В большинстве случаев портальная билиопатия не имеет клинических проявлений, хотя

в 10–20% случаев, особенно у пожилых больных, может манифестировать желтушным синдромом, холангитом, холециститом [16, 17].

### Клиническая картина, диагностика

Симптомы, которые можно наблюдать при *остром ТВВ*, разнообразны: внезапная острая боль в животе, вздутие, диарея, ректальное кровотечение, тошнота, рвота. Характерно наличие признаков системного воспалительного ответа: фебрильной лихорадки, повышения уровня острофазовых белков. Однако показатели функциональных проб печени остаются в пределах нормы. Если тромбоз не распространяется на мезентериальные сосуды, то процесс, как правило, обратим в силу включения компенсаторных механизмов (коллатерального кровообращения) или воротной вены [7].

Клиницист должен помнить, что на фоне острого тромбоза может развиваться пилефлебит – гнойный тромбофлебит воротной вены как следствие инфекции органов, дренируемых воротной веной или прилегающих к ней (например, желчных протоков). Пилефлебит начинается тромбофлебитом вен, дренирующих очаги инфекции, с распространением на воротную и брыжеечные вены. Кроме того, развитию пилефлебита способствует окклюзия сосуда тромботическими массами [18, 19].

В клинической картине *хронического ТВВ* можно выделить ряд синдромов и состояний: с одной стороны, преобладают проявления портальной гипертензии, при этом первой манифестацией хронического ТВВ в 20–40% случаев считают кровотечения из ВРВП и желудка, с другой – могут развиваться билиарная колика, желтуха, холангит, холецистит, панкреатит (портальная билиопатия), а также гиперспленизм с последующей панцитопенией и энцефалопатией, которые можно рассматривать как осложнения [7].

Часто течение хронического ТВВ бессимптомное. Его диагностика возможна только в случае развития осложнений или при ультразвуко-



вом исследовании (УЗИ) брюшной полости.

В диагностике ТВВ важная роль принадлежит УЗИ, чувствительность и специфичность которого составляют 60–100%. При этом имеют место визуализация солидного гиперэхогенного материала в просвете воротной вены или ее ветвях, наличие коллатеральных сосудов и каверномы. Допплерография выявляет отсутствие кровотока в просвете сосуда [18].

Чувствительность эндоскопического УЗИ – 81%, специфичность – 93%. Такое исследование позволяет обнаружить небольшие неокклюзирующие тромбы, а также опухолевую инвазию сосуда. Но у этого метода есть «слепая зона»: дистальная часть верхней брыжеечной вены и интрапеченочная часть воротной вены не визуализируются [19].

Такие современные методы, как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) дают возможность не только обнаружить наличие тромба, но и выявить причины тромбоза, диагностировать осложнения (например, ишемию и инфаркт кишечника).

В рекомендациях AASLD стандарт диагностики острого ТВВ признана КТ. Так, при подозрении на острый ТВВ рекомендуется проводить КТ с контрастированием. В случае лихорадки на фоне острого тромбоза целесообразно проведение бактериологического посева крови для выявления септического пилефлебита. При подозрении на хронический ТВВ рекомендуется проведение доплерографии, КТ или МРТ с контрастированием [20].

### Лечение ТВВ

Основные направления лечения при установлении диагноза:

- ✓ предотвращение распространения тромба по брыжеечным венам;
- ✓ достижение реканализации сосуда;
- ✓ лечение осложнений, ассоциированных с портальной гипертензией (в частности, кровотечения из ВРВП) и портальной билиопатией.

При *остром ТВВ* медикаментозный тромболитис считается терапией выбора. По данным четырех ретроспективных исследований, у пациентов с острым ТВВ, которым проводили антикоагулянтную терапию в течение шести месяцев, полная реканализация была достигнута в 50% случаев, частичная – в 40%. Только 10% пациентов оказались резистентны к проводимой терапии.

Антикоагулянтная терапия показана прежде всего при сопутствующем тромбозе брыжеечных вен. По мнению ряда экспертов, при инфаркте кишечника антикоагулянтная терапия, предшествующая хирургическому вмешательству, улучшает прогноз и выживаемости пациентов. Чем раньше она начинается, тем лучше результаты. При введении антикоагулянтов в течение первой недели проходимость воротной вены достигали в 60%. Та же терапия, начатая неделю спустя, была успешной в 25% случаев [7, 20].

Согласно рекомендациям AASLD (2009) всем пациентам с острым ТВВ следует проводить антикоагулянтную терапию продолжительностью не менее трех месяцев. Терапия начинается с низкомолекулярного гепарина с последующим переходом на пероральные антикоагулянты. Общая длительность терапии определяется индивидуально в зависимости от достигнутого результата и наличия тромбофилических расстройств.

При подозрении на септический пилефлебит антибактериальная терапия назначается незамедлительно.

Показанием для неотложного хирургического вмешательства является развитие инфаркта кишечника: проводятся лапаротомия и резекция некротизированного участка кишки [20].

Что касается выбора оптимальной тактики лечения при *хроническом ТВВ*, единого мнения среди клиницистов нет. С одной стороны, хронический ТВВ часто ассоциируется с протромботическими расстройствами (возрастает риск развития интестинальной ишемии и инфаркта кишечника), с дру-

гой – антикоагулянтная терапия сопряжена с высоким риском кровотечения.

Принимая во внимание сопутствующую портальную гипертензию, всем пациентам с хроническим ТВВ рекомендовано проведение эндоскопического исследования для исключения наличия ВРВП. У 30% больных с хроническим ТВВ в отсутствие ЦП развивается по меньшей мере один эпизод кровотечения из ВРВП. При хроническом ТВВ рекомендации по лечению и профилактике ВРВП совпадают с таковыми при портальной гипертензии вследствие ЦП (профилактическое назначение бета-блокаторов при ВРВП 2-й стадии, эндоскопическое лигирование – при ВРВП 3–4-й стадии).

Согласно рекомендациям AASLD (2009) антикоагулянтная терапия больным с хроническим ТВВ может проводиться в отсутствие ЦП, при обеспечении профилактики кровотечений из ВРВП и желудка и наличии повышенного риска развития венозных тромбозов.

При желтухе и других проявлениях портальной билиопатии может быть проведено стентирование билиарных протоков [20].

Отметим, что наиболее противоречивым и сложным остается вопрос о тактике лечения больных с ТВВ при наличии ЦП. Нужно ли таким пациентам проводить антикоагулянтную терапию? Аргументами в пользу тромболитиса могут служить следующие доводы:

- ✓ хронические заболевания печени можно рассматривать как протромботические состояния, при которых в печени активируются процессы коагуляции, что в свою очередь способствует процессу фиброгенеза. Вместе с тем в экспериментальных исследованиях показано, что антикоагулянтная терапия при хронических заболеваниях печени способна ингибировать процессы фиброгенеза;
- ✓ у больных ЦП часто развивается тромбоз интрапеченочных участков печеночной (70%) и портальных (30%) вен с последующей атрофией печени и потерей части функционирующих гепатоцитов;



✓ при ЦП наблюдается замедление кровотока в воротной вене, что создает дополнительные условия для формирования тромба.

Кроме того, имеются данные о восстановлении кровотока в воротной вене без развития желудочно-кишечных кровотечений при проведении антикоагулянтной терапии у данной категории больных. Однако эти исследования включают небольшое число наблюдений, как правило неконтролируемых, и их результаты не могут считаться статистически достоверными [21].

Существует ли альтернатива медикаментозному тромболизису? В настоящее время в качестве альтернативы активно обсуждают инвазивный прямой и непрямой тромболизис.

При *прямом тромболизисе*, который более сложен с технической точки зрения, антикоагулянт доставляется непосредственно в место тромбоза (в воротную или брыжеечную вену) через трансъюгулярный шунт или чрескожный трансгепатический путь с последующим отсасыванием тромба, баллонной дилатацией или стентированием. Прямой тромболизис осуществляется при остром ТВВ, пока не сформировалась сеть коллатеральных сосудов.

При *непрямом тромболизисе* проводится катетеризация бедренной или лучевой артерии с последующей доставкой антикоагулянта (например, урокиназы) в верхнюю брыжеечную вену. Непрямой тромболизис может способствовать лизису тромба, стимулированию коллатерального ангиогенеза и улучшению клинической картины [22].

Обратите внимание: указанные выше малоинвазивные методы интервенционной радиологии могут быть использованы только в случае острого и подострого тромбоза воротной и верхней брыжеечной вен в отсутствие признаков

некроза кишечника, перфорации или перитонита.

*Прямая тромбэктомия* как альтернатива медикаментозному тромболизису при ТВВ не рекомендуется из-за риска развития ретромбоза и послеоперационных осложнений. Однако тромбэктомия при длительности тромбоза менее 30 дней (путем чрескожного трансгепатического подхода) может иметь ряд преимуществ.

При хроническом ТВВ методом выбора может быть «хирургическая декомпрессия» – шунтирование, к которому прибегают при неэффективности лечения осложнения портальной гипертензии (кровотечения из варикозно расширенных вен) медикаментозными или эндоскопическими методами (эндолигирование и склеротерапия). Вместе с тем надо помнить, что в 37% случаев ТВВ сопровождается тромбозом в селезеночных и брыжеечных венах. Следовательно, указанный метод в этом случае считается нерадикальным. К преимуществам шунтирования относят возможность курации портальной билиопатии, гиперспленизма.

Существует несколько вариантов шунтирования: спленоренальное, мезокавальное, илеоренальное «бок в бок», наложение шунта между верхней брыжеечной и портальной венами, TIPS [18].

## **ТВВ как диагностический и прогностический фактор**

Еще один важный клинический момент – возможность использования факта развития ТВВ в качестве прогностического критерия при различных состояниях. Так, наряду с возрастом и показателями шкалы MELD развитие ТВВ служит дополнительным предиктором неблагоприятного прогноза после трансплантации печени.

Еще недавно ТВВ был абсолютным противопоказанием для транс-

плантации печени. Первые сведения об успешной трансплантации печени у пациентов с ТВВ появились в 1985 г. [23]. В настоящее время ТВВ можно рассматривать в качестве показания для трансплантации при неэффективности консервативных или хирургических методов лечения (по аналогии с пациентами с энцефалопатией, гипоксией и гипертензией легочной артерии).

## **Заключение**

Долгое время считалось, что тромбоз воротной вены – редкая патология. Однако уже в 1970-е гг. в исследованиях была продемонстрирована существенная частота встречаемости ТВВ (1%) в общей популяции, что, вероятно, обусловлено совершенствованием методов диагностики (КТ, МРТ с контрастированием). Клинические проявления ТВВ крайне разнообразны – начиная с бессимптомного течения при хроническом тромбозе и заканчивая ишемией и инфарктом кишечника при остром тромбозе с включением мезентериальных сосудов. При остром ТВВ проводится антикоагулянтная терапия с целью предотвращения распространения тромба на мезентериальные сосуды и реканализации существующего тромба. Альтернативой медикаментозному тромболизису можно считать прямой и непрямой тромболизис с введением антикоагулянта непосредственно в воротную или брыжеечную вену. Вопрос лечения хронического тромбоза остается дискуссионным: из-за отсутствия контролируемых исследований рекомендации при хроническом ТВВ совпадают с таковыми при лечении портальной гипертензии у больных ЦП. В некорректируемых случаях портальной билиопатии и гиперспленизма возможно проведение различных видов шунтирования. ☉

## **Литература**

1. Wang J.T., Zhao H.Y., Liu Y.L. Portal vein thrombosis // Hepatobiliary. Pancreat. Dis. Int. 2005. Vol. 4. № 4. P. 515–558.
2. Valla D.C., Condat B., Lebrech D. Spectrum of portal vein thrombosis in the West // J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. Vol. 17. Suppl. 3. P. S224–227.
3. Fimognari F.L., Violi F. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis // Intern. Emerg. Med. 2008. Vol. 3. № 3. P. 213–218.



4. Francoz C., Belghiti J., Vilgrain V. et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation // *Gut*. 2005. Vol. 54. № 5. P. 691–697.
5. Okuda K., Ohnishi K., Kimura K. et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients // *Gastroenterology*. 1985. Vol. 89. № 2. P. 279–286.
6. Ogren M., Bergqvist D., Björck M. et al. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies // *World J. Gastroenterol*. 2006. Vol. 12. № 13. P. 2115–2159.
7. Ponziani F.R., Zocco M.A., Campanale C. et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment // *World J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 16. № 2. P. 143–155.
8. Huard G., Bilodeau M. Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: a systematic review // *Int. J. Hepatol*. 2012.
9. Tripodi A., Mannucci P.M. The coagulopathy of chronic liver disease // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 365. № 2. P. 147–156.
10. Bayraktar Y., Harmanci O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels // *World J. Gastroenterol*. 2006. Vol. 12. № 8. P. 1165–1174.
11. Fisher N.C., Wilde J.T., Roper J., Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? // *Gut*. 2000. Vol. 46. № 4. P. 534–539.
12. www.imageradiology.blogspot.com.
13. Valla D.C., Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management // *J. Hepatol*. 2000. Vol. 32. № 5. P. 865–871.
14. Bilodeau M., Aubry M.C., Houle R. et al. Evaluation of hepatocyte injury following partial ligation of the left portal vein // *J. Hepatol*. 1999. Vol. 30. № 1. P. 29–37.
15. Harada H., Imamura H., Miyagawa S., Kawasaki S. Fate of the human liver after hemihepatic portal vein embolization: cell kinetic and morphometric study // *Hepatology*. 1997. Vol. 26. № 5. P. 1162–1170.
16. Ohnishi K., Okuda K., Ohtsuki T. et al. Formation of hilar collaterals or cavernous transformation after portal vein obstruction by hepatocellular carcinoma. Observations in ten patients // *Gastroenterology*. 1984. Vol. 87. № 5. P. 1150–1153.
17. Perlemuter G., Béjanin H., Fritsch J. et al. Biliary obstruction caused by portal cavernoma: a study of 8 cases // *J. Hepatol*. 1996. Vol. 25. № 1. P. 58–63.
18. Chawla Y., Duseja A., Dhiman R.K. Review article: the modern management of portal vein thrombosis // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009. Vol. 30. № 9. P. 881–894.
19. Lai L., Brugge W.R. Endoscopic ultrasound is a sensitive and specific test to diagnose portal venous system thrombosis (PVST) // *Am. J. Gastroenterol*. 2004. Vol. 99. № 1. P. 40–44.
20. DeLeve L.D., Valla D.C., Garcia-Tsao G., American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver // *Hepatology*. 2009. Vol. 49. № 5. P. 1729–1764.
21. Portal Vein Thrombosis: Anticoagulation? Dominique Valla. Postgraduate Course: Cirrhosis: Current Challenges and Future Directions. ASLD 2011.
22. Liu F.Y., Wang M.Q., Fan Q.S. et al. Interventional treatment for symptomatic acute-subacute portal and superior mesenteric vein thrombosis // *World J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 15. № 40. P. 5028–5034.
23. Shaw B.W.Jr., Iwatsuki S., Bron K., Starzl T.E. Portal vein grafts in hepatic transplantation // *Surg. Gynecol. Obstet*. 1985. Vol. 161. № 1. P. 66–68.

### Portal Vein Thrombosis: Modern View on Etiopathogenesis, Prevention and Treatment

I.G. Bakulin<sup>1,2</sup>, N.V. Shalikiani<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department

<sup>2</sup> Moscow State University of Food Production

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

*Portal vein thrombosis (PVT) is a type of venous thrombosis that causes impairment or termination of blood flow inside the portal vein. In general population, incidence rate for PVT reaches approx. 1%, most often being diagnosed under liver cirrhosis, inflammatory diseases of peritoneal cavity and hepatocellular carcinoma. There may be discerned complete and partial types of thrombosis as well as acute and chronic forms of PVT. Acute form of disease may be manifested by ischemia and bowel infarction due to distribution of thrombus inside mesenteric vessels. More often, chronic form of disease has no overt symptoms due to involved compensatory mechanisms such as dilation of hepatic artery and development of network of collateral vessels. Chronic PVT may be manifested as bleedings from gastro-intestinal tract caused by portal hypertension and biliopathy. PVT is diagnosed by using Doppler sonography, computerized tomography and contrast-enhanced magnetic resonance tomography. In case of acute PVT, anticoagulant therapy is considered as a therapy of choice. It is recommended to carry out monitoring and prevention of bleedings from esophageal varices (EV), and if necessary, to apply drug-mediated thrombolysis. PVT is a predictor of mortality following liver transplantation.*

**Key words:** portal vein thrombosis, liver cirrhosis, etiological factors, diagnostics of acute and chronic thrombosis, anticoagulant therapy



# Эндоскопическая диагностика, лечение и профилактика кровотечений портального генеза

К.В. Шишин, И.Ю. Недолужко

Адрес для переписки: Кирилл Вячеславович Шишин, k.shishin@mknc.ru

*Кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода – завершающее звено в последовательности осложнений цирроза печени. Летальность при первом эпизоде желудочно-кишечного кровотечения достигает 50%. Сегодня из всех доступных методов диагностики эзофагогастродуоденоскопия признана золотым стандартом как в выявлении ВРВ пищевода и желудка, так и в выборе лечебной тактики. Основными источниками кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта являются ВРВ пищевода, преимущественно его дистальных отделов. Лечение варикозного кровотечения включает три основных направления: лечение активного кровотечения (состоявшегося кровотечения), профилактику рецидива кровотечения и профилактику первого кровотечения. Эндоскопическое лечение считается частью комплексного терапевтического и хирургического лечения и направлено на остановку кровотечения или эрадикацию варикозных вен как потенциального источника кровотечения. Временные методы гемостаза направлены на остановку кровотечения высокой интенсивности для стабилизации состояния больного и последующего применения одного из методов окончательного гемостаза. Постоянный эндоскопический гемостаз при кровотечении из ВРВ пищевода и желудка может быть осуществлен с использованием нескольких технологий – лигирования, склеротерапии, введения клеевых композиций. Наиболее популярно эндоскопическое лигирование. В статье рассматриваются эндоскопические методы лечения и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода в соответствии с национальными клиническими рекомендациями.*

**Ключевые слова:** варикозное расширение вен пищевода, цирроз печени, кровотечение из вен пищевода, эндоскопическое лигирование вен пищевода

## Введение

По данным мировой статистики развитых стран, 90% случаев портальной гипертензии развивается на фоне цирроза печени (ЦП). Кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода – завершающее звено в последовательности осложнений ЦП, вызванных прогрессирующим фиброзом ткани печени, блоком тока крови через ее ткань, развитием синдрома портальной гипертензии, за которым следует сброс крови по путям коллатерального кровообращения, в том числе прогрессирующее расширение вен пищевода с их последующим разрывом. Сегодня усилия врачей направлены на предотвращение развития последовательных стадий портальной гипертензии и поиск терапевтических и хирургических методов, позволяющих радикально уменьшить давление в системе воротной вены и тем самым предупредить риск развития кровотечения из ВРВ пищевода. Другим подходом к предупреждению гастроэзофагеальных кровотечений портального генеза является использование местной эндоскопической терапии, направленной на эрадикацию ВРВ с целью профилактики их разрыва [1–4]. Угроза пищеводно-желудочного кровотечения считается основным, но, как правило, запоздалым пока-



занием к хирургическому лечению синдрома портальной гипертензии у 25–35% больных ЦП. Летальность при первом эпизоде желудочно-кишечного кровотечения достигает 50%. У 60% пациентов, перенесших кровотечение из ВРВ пищевода и желудка в прошлом, в течение первого года возникает рецидив, вследствие которого умирают еще от 30 до 70% больных. Таким образом, именно гастроэзофагеальные кровотечения делают портальную гипертензию у больных ЦП хирургической проблемой. Неудовлетворительные результаты хирургического лечения больных с угрозой портального кровотечения послужили толчком к развитию малоинвазивных эндоскопических методик [3].

### Эндоскопическая диагностика варикозного расширения вен пищевода и желудка

В настоящее время из всех доступных методов диагностики эзофагогастроэнтероскопия (ЭГДС) является золотым стандартом как в выявлении ВРВ пищевода и желудка, так и в выборе лечебной тактики. Эндоскопическое исследование позволяет определить не только наличие, но и локализацию варикозных вен, оценить степень их расширения, состояние стенки вен, слизистой оболочки пищевода и желудка, выявить сопутствующую патологию, а также стигматы угрозы кровотечения [2].

Независимо от степени выраженности ВРВ эндоскопическое исследование следует проводить очень аккуратно, принимая во внимание, что само исследование может спровоцировать манифест кровотечения. При этом следует обращать внимание на адекватность проведения местной анестезии, избегать форсированного проведения аппарата и быстрой инсuffляции воздуха в просвет желудка, предупреждая срыгивание воздуха и избыточные рвотные позывы. Приступая к исследованию, надо убедиться в готовности проведения эндоскопического гемостаза в случае кровотечения. Приоритетным считается использование ультра-

тонких аппаратов и трансназального исследования.

Для оценки степени выраженности ВРВ пищевода применяют две равнозначные классификации. Более ранняя классификация К. J. Raquet (1983) предусматривала четыре степени заболевания:

- ✓ 1-я степень: единичные эктазии вен (верифицируются эндоскопически, но не определяются рентгенологически);
- ✓ 2-я степень: единичные хорошо ограниченные стволы вен, преимущественно в нижней трети пищевода, которые при инсuffляции воздуха отчетливо выражены. Просвет пищевода не сужен, слизистая оболочка пищевода над расширенными венами не истончена;
- ✓ 3-я степень: просвет пищевода сужен за счет выбухания ВРВ в нижней и средней третях пищевода, которые частично спадаются при инсuffляции воздуха. На верхушках ВРВ определяются единичные красные маркеры или ангиоэктазии;
- ✓ 4-я степень: в просвете пищевода множественные варикозные узлы, не спадающиеся при сильной инсuffляции воздуха. Слизистая оболочка над венами истончена. На верхушках вариксов определяются множественные эрозии и/или ангиоэктазии (супервариксы).

В 1997 г. N. Soehendra и K. Binmoeller предложили классификацию ВРВ отдельно для пищевода и желудка. Варикозное расширение вен пищевода:

- 1-я степень: диаметр вен не превышает 5 мм, вытянутые, располагаются только в нижней трети пищевода;
- 2-я степень: диаметр вен от 5 до 10 мм, извитые, расположены в средней трети пищевода;
- 3-я степень: диаметр более 10 мм, напряженные, с тонкой стенкой, расположены вплотную друг к другу, на поверхности вен «красные маркеры».

Варикозное расширение вен желудка:

- 1-я степень: диаметр вен не превышает 5 мм, плохо различимы над слизистой оболочкой желудка;

- 2-я степень: диаметр от 5 до 10 мм, единичные, полипоидного вида;

- 3-я степень: диаметр более 10 мм, в виде обширных конгломератов узлов полипоидного вида с истончением слизистой оболочки.

При ВРВ желудка выделяют два основных типа поражения в зависимости от локализации вен и распространенности поражения с вовлечением пищевода. Сочетанные поражения пищевода и желудка (Gastroesophageal Varices – GOV):

- ✓ тип I – гастроэзофагеальные ВРВ с распространением на кардиальный и субкардиальный отделы малой кривизны желудка (GOV 1);
- ✓ тип II – гастроэзофагеальные ВРВ от эзофагокардиального перехода по большой кривизне по направлению к дну желудка (GOV 2).

Изолированный желудочный варикоз (Isolated Gastric Varices – IGV) подразделяется на изолированное поражение фундального отдела желудка (IGV 1) и форму с преимущественным поражением антрального отдела (IGV 2) [1].

Основными источниками кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта являются ВРВ пищевода, преимущественно его дистальных отделов. ВРВ желудка встречаются реже и обычно хуже диагностируются из-за особенностей строения слизистой оболочки, сложности осмотра кардии в положении ретрофлексии, особенно на фоне продолжающегося кровотечения. Расширение венул и капилляров слизистой оболочки и подслизистого слоя желудка приводит к портальной гипертензивной гастропатии, которая при эндоскопическом исследовании характеризуется наличием очагов красных пятен на слизистой оболочке, гиперемией, мозаичностью рисунка слизистой оболочки, а в более тяжелых случаях диффузными темно-красными пятнами или внутрслизистыми геморрагиями. Считается, что до 25% кровотечений может быть обусловлено гастропатией.



**Стратегия комплексного лечения пациентов с портальным кровотечением на фоне цирроза печени**

Лечение варикозного кровотечения включает три главных направления:

- ✓ лечение активного кровотечения (состоявшегося кровотечения);
- ✓ профилактику рецидива кровотечения;
- ✓ профилактику первого кровотечения.

Безусловно, эндоскопическое лечение является лишь частью комплексного терапевтического и хирургического лечения и направлено на остановку кровотечения или эрадикацию ВРВ как потенциального источника кровотечения.

При выборе лечебной тактики у больных ЦП необходимо оценить ее функциональное состояние. Для этого применяется классификация Чайлда – Пью.

При циррозе печени функциональных классов А и В проведение хирургического вмешательства, направленного на снижение портальной гипертензии, считается возможным. При декомпенсированном ЦП (класс С) риск операции предельно высок, и при возникновении кровотечений из ВРВ пищевода и желудка приоритет следует отдавать консервативным или миниинвазивным методам лечения.

Основными причинами пищеводно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии являются:

- ✓ гипертонический криз в портальной системе (повышение портосистемного градиента > 12 мм рт. ст.);
- ✓ трофические изменения слизистой оболочки пищевода и желудка вследствие нарушения гемоциркуляции и воздействия кислотно-пептического фактора;
- ✓ нарушения свертывающей системы.

Единого мнения, какой из этих факторов основной, в настоящее время не существует [1, 5–7].

Главные задачи лечения – остановка кровотечения, возмещение кровопотери, лечение коагулопатии, предотвращение рецидивов кровотечения, ухудшения функции печени и осложнений, обусловлен-

ных кровотечениями (инфекции, печеночная энцефалопатия и т.д.) [1, 5–7].

Отметим, что за последние несколько лет стандарты претерпели изменения. Ряд положений получил подтверждение с позиции доказательной медицины. При наличии кровотечения первостепенными задачами лечения являются остановка кровотечения и стабилизация гемодинамики путем восполнения объема циркулирующей крови с использованием свежезамороженной плазмы.

Оказание помощи при остром кровотечении из ВРВ пищевода у больных ЦП следует начинать с применения вазоактивных препаратов. Препаратом выбора считается 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. Введение препарата продолжается в течение последующих 3–5 дней с его отменой при условии отсутствия кровотечения в течение 24–48 часов. Важный момент: способ введения терлипрессина позволяет применять его на этапе догоспитальной медицинской помощи [8].

В настоящее время накоплена достаточная доказательная база применения терлипрессина при остром кровотечении из ВРВ пищевода у больного ЦП. Через пять минут после внутривенного струйного введения 2 мг терлипрессина достоверно (на 30%) снижается градиент венозного давления в печени и кровотока в воротной вене.

Кроме того, в плацебоконтролируемых исследованиях показано, что применение терлипрессина позволяет остановить кровотечение из ВРВ пищевода в течение 12 часов у 70% больных ЦП. Коэффициент выживаемости через месяц после острого кровотечения из ВРВ пищевода по сравнению с группой плацебо достоверно выше – 90 и 62% соответственно [9].

Обратите внимание: наряду с назначением вазоактивных препаратов с первых дней рекомендуется

проводить антибактериальную терапию для профилактики портально-системной энцефалопатии. При снижении уровня гемоглобина крови < 80 г/л показана трансфузия эритроцитной массы.

На фоне проводимой терапии сразу при поступлении в стационар проводится эндоскопическое исследование, целью которого является установление источника кровотечения и эндоскопический гемостаз. При неэффективности эндоскопического гемостаза или массивном кровотечении показано проведение баллонной тампонады как временного метода гемостаза. При неэффективности комплексной терапии и эндоскопического гемостаза, раннем рецидиве кровотечения рассматривается вопрос о наложении трансъюгулярного портосистемного шунта или оперативном вмешательстве.

**Эндоскопическое лечение и профилактика кровотечений портального генеза**

Методы гемостаза, применяемые при остановке кровотечений портального генеза, можно разделить на временные и постоянные. Временные направлены на остановку кровотечения высокой интенсивности для стабилизации состояния больного и последующего применения одного из методов окончательного гемостаза. Временный гемостаз достигается установкой зонда-обтуратора Сенгстакена – Блэкмора или стента Даниша.

После постановки диагноза «кровотечение из ВРВ пищевода или желудка» и извлечения эндоскопа незамедлительно вводят зонд-обтуратор Сенгстакена – Блэкмора и раздуваются манжетки, за счет чего достигается надежный гемостаз. Больные тяжело переносят процедуру введения зонда в носоглотку (равно как и пребывание его в носоглотке в течение нескольких часов), поэтому перед его введением обязательно проводится премедикация (1,0 мл 2%-ного раствора промедола).

Зонд-обтуратор вводят через носовой ход, заводя желудочный баллон глубоко в желудок. Предварительное измерение расстояния от



мочки уха до мечевидного отростка позволяет правильно расположить зонд-обтуратор в пищеводе и желудке. Затем при помощи градуированного шприца, присоединенного к катетеру желудочного баллона, в последний вводят воздух 150 см<sup>3</sup> (но не воду!) и катетер перекрывают зажимом. Зонд подтягивают до ощущения упругого сопротивления, что обеспечивает сдавление вен в зоне кардии. После этого зонд фиксируют к верхней губе липким пластырем.

Пищеводный баллон раздувают редко, только если продолжается срыгивание кровью. В противном случае достаточно раздувания только желудочного баллона. Воздух в пищеводный баллон вводят небольшими порциями, первоначально 60 см<sup>3</sup>, впоследствии – по 10–15 см<sup>3</sup> с интервалом 3–5 минут. Соблюдение этих условий необходимо для того, чтобы дать возможность органам средостения адаптироваться к их смещению раздутым баллоном. Общее количество нагнетаемого воздуха в пищеводном баллоне доводят обычно до 80–100 см<sup>3</sup> в зависимости от выраженности дилатации пищевода и переносимости пациентом давления баллона на средостение.

После установки зонда аспирируют желудочное содержимое и промывают желудок холодной водой. Контроль за кровотечением осуществляется путем динамического наблюдения за желудочным содержимым, поступающим по зонду после тщательного промывания желудка. Во избежание пролежней на слизистой оболочке пищевода через четыре часа пищеводный баллон распускают и, если в этот момент в желудочном содержимом примесь крови не появляется, пищеводную манжетку оставляют спущенной. Желудочную манжетку распускают позже – через 1,5–2 часа. У больных с удовлетворительной функцией печени зонд должен находиться в желудке еще в течение 12 часов для контроля за желудочным содержимым. После удаления зонда-обтуратора необходимо сразу рассмотреть вопрос о выполнении одного из вариантов постоянного эндоскопического

гемостаза. В случае рецидива кровотечения зонд-обтуратор должен быть введен вновь, баллоны раздуты, а больному ЦП (классы А и В) предложена операция или эндоскопический гемостаз, поскольку возможности консервативной терапии считаются исчерпанными [1].

При неэффективности временного гемостаза с использованием зонда Сенгстакаена – Блэкмора в качестве альтернативной технологии можно применить установку стента Даниша. Это пластиковый самораскрывающийся покрытый стент, для имплантации которого не требуется проведения эндоскопического или рентгенологического контроля. Степень компрессии раскрытого стента позволяет достигать надежного гемостаза в срок от двух до 14 дней. Пероральное питание можно осуществлять непосредственно после установки стента. Впоследствии стент удаляют и решают вопрос о дальнейшем лечении и необходимости проведения окончательного гемостаза.

Постоянный эндоскопический гемостаз при кровотечении из ВРВ пищевода и желудка может быть осуществлен с использованием нескольких технологий – лигирования, склеротерапии, введения клеевых композиций. Помимо достижения окончательного гемостаза показаниями к вмешательствам подобного рода являются профилактика первого эпизода кровотечения (первичная профилактика) и профилактика рецидива кровотечения (вторичная профилактика) из ВРВ пищевода у больных с портальной гипертензией при невозможности хирургического лечения.

Для лигирования ВРВ используется специальное устройство – лигатор. Лигатор состоит из нескольких частей: дистального колпачка с лигатурами, винта-рукоятки, при помощи которого сбрасываются лигирующие кольца, и соединяющей их металлической или капроновой струны, которая проводится через инструментальный канал. Дистальный колпачок сделан из ригидного прозрачного пластика, надевается на дистальный конец эндоскопа. На наружной поверхности

колпачка расположены растянутые латексные кольца-лигатуры. Процесс освобождения (сбрасывания) кольца-лигатуры осуществляется путем натягивания закрепленной на нем нити. Устройство собирается непосредственно перед использованием в единую конструкцию. В своей работе мы чаще используем лигирующую систему Speedband Superview Super<sup>7</sup>™. Такой выбор обусловлен максимальным удобством и безопасностью данной системы благодаря ее конструктивным особенностям. У данной лигирующей системы натягивающаяся нить располагается в специальном канале колпачка, что исключает ее попадание в поле зрения и срабатывание автоматической светокоррекции эндоскопа. Это в свою очередь значительно улучшает визуализацию, а следовательно, и безопасность самой процедуры. Операцию проводят под внутривенной анестезией. Спокойное состояние больного позволяет минимизировать технические трудности на этапе проведения дистального конца аппарата с лигирующим устройством в просвет пищевода, а также является важным моментом профилактики кровотечения и разрыва варикса при лигировании.

Проведение аппарата в пищевод может сопровождаться определенными трудностями. Колпачок с лигатурами на дистальном конце эндоскопа обладает ригидностью и встречает естественное сопротивление на уровне грушевидного синуса и нижнего глоточного сфинктера. Аппарат проводится до области пищеводно-желудочного перехода при минимальной инсuffляции воздуха во избежание срыгивания и разрыва вариксов. Детальный осмотр желудка с диагностической целью, особенно в инверсионном положении, нецелесообразен. Дистальный колпачок с предустановленными кольцами значительно сужает поле зрения и его освещенность. К моменту принятия решения о лигировании диагностические вопросы должны быть полностью решены. При необходимости контрольного диагностического исследования его

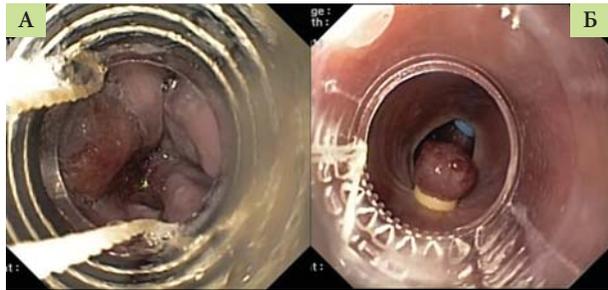


Рисунок. Эндоскопическая картина до (А) и после (Б) лигирования

лучше провести непосредственно перед лигированием.

После проведения эндоскопа с лигирующим устройством приступают к лигированию, при этом начинают с области эзофагокардиального перехода, чуть выше зубчатой линии.

Кольца накладывают по спирали. Необходимо избегать наложения лигатурных колец в одной плоскости по окружности для профилактики дисфагии в ближайшем и отдаленном периодах.

Выбранный варикозный узел на аспирации максимально втягивается в просвет лигирующего колпачка. После этого лигатуру сбрасывают на основание узла. Тогда становится видно, что лигированный узел меняет окраску на синюшную. Необходимо возобновить подачу воздуха и несколько извлечь эндоскоп: данные манипуляции позволяют удалить лигированный узел из цилиндра. В зависимости от степени выраженности ВРВ за сеанс накладывается до десяти лигатур (см. рисунок).

Лигирование ВРВ при продолжающемся или состоявшемся кровотечении имеет некоторые технические особенности. Первую лигатуру необходимо накладывать на источник кровотечения. Затем лигируются остальные ВРВ.

В первые сутки после лигирования назначают только питье холодной воды, со вторых суток – определенное питание (стол № 1). Следует избегать больших глотков. Пища должна быть прохладной, жидкой или протертой. При болях целесообразно назначать Алмагель А с местным анестетиком. При интенсивных болях за грудной клеткой рекомендуется применение

анальгетиков группы нестероидных противовоспалительных препаратов. Болевой синдром обычно купируется к третьим суткам.

Со вторых по седьмые сутки после лигирования узлы некротизируются, уменьшаются в размерах, густо покрываются фибрином с последующим отторжением некротических тканей вместе с лигатурами и образованием поверхностных изъязвлений. Язвы заживают к 14–21-му дню, оставляя звездчатые рубчики без стеноза просвета пищевода. К концу второго месяца после лигирования подслизистый слой замещается рубцовой тканью, а мышечный остается интактным. В отсутствие осложнений контрольная ЭГДС выполняется через месяц после операции. Дополнительные сеансы лигирования назначаются при недостаточности первого сеанса, а также при возникновении со временем новых стволов варикозных вен.

Эндоскопическое склерозирование ВРВ пищевода основано на облитерации варикозных вен после введения в просвет вены склерозанта через эндоскоп с помощью длинной иглы. Наряду с интравазальным способом склеротерапии существует метод паравазального введения склерозанта, в результате чего происходит сдавление варикозных узлов – первоначально за счет отека, а затем за счет образования соединительной ткани.

Для интравазального введения чаще используют натрия тетрациклинсульфат (Тромбовар) 5–10 мл на одну инъекцию. Применяется также 3%-ный раствор Этоксисклерола. После введения склерозанта необходимо сдавить вену в местах пункции. Это обеспечит образование тромба в результате отека эндотелия сосуда. За один сеанс тромбируют не более двух варикозных стволов вен во избежание усиления застоя в варикозных венах желудка. Для паравазального введения из склерозирующих агентов обычно используют Этоксисклерол, который содержит 5–20 мг полидоканола в 1 мл этилового спирта. Чаще применяется Этоксисклерол 0,5%. При каждой инъекции вводят не более 3–4 мл склерозанта. Обычно

осуществляют от 15 до 20 инъекций. За один сеанс расходуется до 24–36 мл склерозанта. Вводимый по инъектору склерозант создает по обеим сторонам варикозной вены плотный отек, сдавливающий сосуд.

Процедура выполняется под внутривенной анестезией. Склеротерапия начинается от области эзофагокардиального перехода и продолжается в проксимальном направлении.

По окончании сеанса склеротерапии варикозные вены практически не определяются в отечной слизистой оболочке. Подтекание крови из мест проколов обычно незначительно и не требует принятия дополнительных мер.

Ближайший период после сеанса склеротерапии обычно не сопровождается болевыми ощущениями. Больному разрешают пить и принимать жидкую пищу через 6–8 часов после процедуры.

После первого сеанса склеротерапии через пять дней процедуру повторяют. При этом стараются охватить участки пищевода с ВРВ, которые оказались вне зоны действия первого сеанса склеротерапии. Третий сеанс склеротерапии проводят через 30 дней. При этом оценивают эффективность проводимого лечения, динамику уменьшения степени ВРВ и отсутствие угрозы кровотечения. Четвертый сеанс склеротерапии назначают через три месяца.

Глубокий рубцовый процесс в подслизистом слое пищевода и желудка при повторных сеансах склеротерапии предотвращает возможность развития предрасполагающих венозных коллатералей и варикозной трансформации. Лечение продолжается до достижения эффекта эрадикации либо положительного результата. Для этого требуется в среднем четыре–пять сеансов склеротерапии в год. Динамический контроль осуществляется в последующем один раз в шесть месяцев. При необходимости лечение повторяется.

В настоящее время после внедрения в клиническую практику методики лигирования варикозных вен многоэтапная склеротерапия, со-



проводящаяся большим числом осложнений, не является методом первой линии эндоскопического гемостаза и профилактики кровотечения и используется в комбинации с лигированием в качестве пособия, позволяющего добиться радикальности вмешательства. В случаях, когда склеротерапия не позволяет остановить кровотечение (при варикозном расширении вен желудка), применяют цианоакрилатные клеевые композиции. Используют два тканевых клея: N-бутил-2-цианоакрилат (гистоак-

рил) и изобутил-2-цианоакрилат (букрилат). При попадании в кровь цианоакрилат быстро полимеризуется (20 секунд), вызывая облитерацию сосуда, за счет чего достигается гемостаз. Через несколько недель после инъекции клеевая пробка отторгается в просвет желудка. Время проведения инъекции ограничено 20 секундами из-за полимеризации гистоакрила. Несоблюдение данного условия приводит к преждевременному застыванию клея в инъекторе, что не позволяет широко применять данный

метод в лечении и профилактике кровотечений из ВРВ пищевода и желудка.

### Заключение

Решение клинической проблемы кровотечения из ВРВ пищевода требует слаженных действий специалистов различных специальностей: гепатологов, эндоскопистов, хирургов, а постоянное совершенствование профессиональных знаний и практических умений врачей позволят сохранить жизнь наших пациентов. ☉

### Литература

1. Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Национальные клинические рекомендации Российского общества хирургов, Воронеж, 2014.
2. Ерамишанцев А.К., Киценко Е.А., Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка: диагностика, лечебная тактика (лекция) // Анналы хирургической гепатологии. 2006. Т. 11. № 2. С. 105–111.
3. Жигалова С.Б. Эндоскопические технологии в лечении и профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
4. Bosch J., Abinales J.G., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding // Semin. Liver Dis. 2008. Vol. 28. № 1. P. 3–25.
5. Ерамишанцев А.К., Шерцингер А.Г., Киценко Е.А. Портальная гипертензия // Клиническая хирургия. Национальное руководство, 2008. М.: ГЭОТАР-Медиа. С. 626–665.
6. Abinales J.G., Villanueva C., Baiñares R. et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy // J. Hepatol. 2008. Vol. 48. № 2. P. 229–236.
7. Villanueva C., Aracil C., Colomo A. et al. Clinical trial: a randomized controlled study on prevention of variceal rebleeding comparing nadolol + ligation vs. hepatic venous pressure gradient-guided pharmacological therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 29. № 4. P. 397–408.
8. Бакулин И.Г., Винницкая Е.В. Профилактика и лечение некоторых осложнений при циррозе печени // Эффективная фармакотерапия. 2014. Гастроэнтерология. Вып. 7. С. 8–17.
9. D'Amico G., Bosch J., Feu F. The acute bleeding episode: advances in drug therapy // V. Arroyo, J. Bosch, J. Rodes. Treatment in hepatology. Barcelona, 1995. P. 9–22.

### Endoscopic Diagnostics, Treatment and Prevention of Bleedings of Portal Genesis

K.V. Shishin, I.Yu. Nedoluzhko

Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department

Contact person: Kirill Vyacheslavovich Shishin, k.shishin@mknc.ru

*Bleedings from esophageal varices (EV) represent a final step in sequential complications of liver cirrhosis. After the first episode of gastro-intestinal bleeding, mortality rate reaches 50%. Among all available diagnostic methods, esophagogastroduodenoscopy is accepted as a golden standard both for detection of EV and gastric varices as well as for choosing treatment policy. The main source of the bleeding in the upper digestive tract is EV, mainly located at distal part of esophagus. Treatment of variceal bleeding includes three therapeutic approaches: treatment of active bleeding (completed bleeding), prevention of bleeding relapse as well as prevention of the first bleeding. Endoscopic treatment is considered as a part of a combined therapeutic and surgical intervention and aimed at arrest of bleeding or eradication of varicose veins as a potential source of bleedings. Temporary hemostasis is aimed at arrest of high intensity bleeding to stabilize patient's condition followed by applying one of approaches for final hemostasis. Permanent endoscopic hemostasis applied in case of bleedings from EV and gastric varices may be executed by using several techniques such as ligation, sclerotherapy, and injection of adhesive compositions. Among them, endoscopic ligation is the most popular approach. Here, we discuss endoscopic approaches for treatment and prevention of bleedings from EV according to the national clinical recommendations.*

**Key words:** esophageal varices, liver cirrhosis, bleeding from esophageal varices, esophageal variceal ligation



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
университет пищевых  
производств

# TIPS. Когда? Кому? Зачем?

М.Г. Ефанов<sup>1</sup>, И.Г. Бакулин<sup>1, 2</sup>, Р.Б. Алиханов<sup>1</sup>, О.В. Мелехина<sup>1</sup>

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

*Статья представляет собой обзор современных данных о применении трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) у больных циррозом печени. Дана историческая справка о становлении метода и теоретическое обоснование его применения. Основное внимание уделено показаниям и противопоказаниям к проведению TIPS, названы наиболее частые осложнения после его проведения. Представлены данные об эффективности TIPS в зависимости от исходного состояния на основании результатов рандомизированных клинических исследований.*

**Ключевые слова:** трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование, TIPS, цирроз печени, градиент давления в печеночных венах, асцит, гепаторенальный синдром

## Общие положения

Единственным радикальным методом лечения цирроза печени (ЦП) и его осложнений является трансплантация печени. Существуют противопоказания к выполнению пересадки печени при ЦП, но развитие этого направления во всем мире в наибольшей степени сдерживает ограниченная доступность донорских органов.

Как правило, пациенты с ЦП умирают от осложнений. Поэтому от комплекса мер, направленных на профилактику прогрессирования ЦП, а также профилактику и лечение осложнений, следует ожидать prolongation жизни у многих пациентов. Большинство осложнений (самые грозные из них кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и желудка, рефрактерный асцит и гепаторенальный синдром (ГРС)) развивается вследствие прогрессирующей печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Несмотря на возможность медикаментозной коррекции

портального давления, наиболее продолжительный и надежный эффект достигается хирургическими методами.

Длительная история хирургии портальной гипертензии привела к селекции небольшого числа наиболее эффективных и безопасных шунтирующих операций, различные модификации которых используются в настоящее время.

С начала 1990-х гг. увеличилось число публикаций, посвященных результатам применения метода малоинвазивного портального шунтирования. Это так называемые операции трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования, или TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt). Эта аббревиатура широко используется в англоязычной литературе. В русскоязычной медицинской литературе кроме этой аббревиатуры встречается ТИПС – трансъюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование.

Изначально методика была предложена для малоинвазивного лечения и профилактики осложнений портальной гипертензии, связанной с ЦП.

Метод основан на принципе равенства давления в синусоидах и давления заклинивания в печеночных венах (ДЗПВ), а также устойчивой прямой корреляции между давлением в системе воротной вены и давлением в синусоидах. Под давлением заклинивания подразумевается давление, достигаемое в крупном притоке одной из печеночных вен при раздувании баллончика на рабочей части катетера, который проводится пункционно через яремную вену, верхнюю полую вену, правое предсердие и нижнюю полую вену в устье одной из печеночных вен. Создаваемая таким образом окклюзия для кровотока в печеночной вене позволяет определить давление ниже уровня окклюзии и получить информацию о давлении в синусоидах. В здоровой печени механизм компенсации повышения давления в синусоидах функционирует благодаря перераспределению тока крови между синусоидами. Поэтому значение давления заклинивания несколько меньше. Подобный механизм перераспределения практически отсутствует в цирротической измененной печени вследствие нарушения архитектоники долек постнекротическими изменениями. ДЗПВ отражает давление в системе воротной вены только при отсутствии подпеченочного блока.

Для диагностических целей не используются собственно значения ДЗПВ, а также свободного давления в печеночных венах (СДПВ). Диагностическое значение имеет разница этих показателей, называемая



градиентом давления в печеночных венах (ГДПВ). Как правило, для получения более точного значения ГДПВ проводится трехкратное измерение ДЗПВ. В норме ГДПВ составляет 3–5 мм рт. ст. Более высокие значения ГДПВ расцениваются как показатель портальной гипертензии независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений [1]. Измерение ДЗПВ – эффективный метод оценки давления в системе воротной вены, особенно для пациентов с алкогольным ЦП и ЦП вирусной этиологии (в том числе вирус гепатита С) [2].

Тем не менее в ряде исследований, посвященных сравнению эффективности измерения ДЗПВ с прямыми методами измерения величины портального давления, показано расхождение полученных данных у больных ЦП в исходе хронического гепатита С [3].

В настоящее время считается доказанным, что превышение пороговых значений ГДПВ служит прогностическим показателем для развития ВРВП и кровотечения [4]. ГДПВ > 5 мм рт. ст. в отсутствие клинических проявлений соответствует субклинической портальной гипертензии. ГДПВ ≥ 10 мм рт. ст. считается показателем клинически значимой портальной гипертензии и служит предиктором развития осложнений ЦП, в том числе летального исхода [5]. ГДПВ > 12 мм рт. ст. является пороговым для разрыва ВРВП [4, 6].

Впервые давление в воротной системе было измерено в 1896 г. у собаки посредством канюли, установленной в брыжеечную вену и соединенной с водным манометром [7]. Тем не менее методика прямого измерения портального давления не получила клинического применения из-за инвазивности и неудобства использования на практике.

В 1951 г. J.D. Myers и W.J. Taylor впервые описали измерение давления заклинивания в печеночных венах, которое отражало давление в синусоидах, как первый метод непрямой оценки портального давления [8]. Впоследствии было доказано, что давление заклинивания строго коррелирует с давлением в системе воротной вены. Однако на прак-

тике стали использовать разницу давления заклинивания и свободного давления в печеночных венах. Экспериментальное изучение TIPS началось в 1970-х гг. Первые публикации о клиническом применении методики появились в начале 1990-х гг. В настоящее время опыт применения TIPS, согласно данным литературы, исчисляется тысячами пациентов.

Первые рекомендации были разработаны после конференции, проведенной под эгидой национальных институтов здоровья в 1995 г. Было показано, что методика TIPS эффективна как для купирования острого кровотечения из ВРВП, так и для профилактики рецидива кровотечения из ВРВП. Однако оставалось неясным, насколько TIPS по эффективности превосходит медикаментозную терапию и хирургию в лечении осложненных портальной гипертензии. Не было полного представления и о возможностях TIPS в лечении рефрактерного асцита и синдрома Бадда – Киари.

Операции TIPS внедрены в ограниченном числе российских клиник [9–11]. В проекте клинических рекомендаций по лечению кровотечений из ВРВП и желудка, разработанных в 2013 г. специалистами ведущих центров СНГ, занимающихся лечением больных портальной гипертензией, сказано, что применение TIPS должно быть ограничено случаями профузных кровотечений из ВРВП и желудка у больных ЦП и портальной гипертензией, которым планируется трансплантация печени [12].

При выполнении TIPS крайне важны правильная регистрация и интерпретация показателей венозного давления. Измерение ГДПВ обычно проводится под седацией и местной анестезией. Интродьюсер устанавливается обычно в правую яремную вену пункционно по методике Сельдингера. Реже используются бедренный или кубитальный доступы. Катетер с баллончиком на рабочей части (Swan-Ganz или Goodale Lubin) диаметром 7-Fr под рентген-телевизионным контролем проводится и «заякоривается» в печеночной вене на глубине 3–4 см от устья печеночной вены. Измеряет-

ся СДПВ. После стабилизации показателя СДПВ и подтверждения герметичности окклюзии просвета печеночной вены баллоном трехкратно регистрируются показатели ДЗПВ. Учитывается их среднее значение, причем разница всех трех измерений не должна превышать 1 мм рт. ст. При наличии показаний к шунтированию проводник из печеночных вен через паренхиму печени низводится в одну из ветвей воротной вены. Проводятся канюляция воротной вены и портография. Устанавливается саморасширяющийся стент.

### Показания к TIPS

Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) показания к TIPS условно разделены на две группы – подтвержденные и не подтвержденные контролируемые исследованиями [13].

К первой группе показаний эксперты относят прежде всего профилактику повторных кровотечений из ВРВП и рефрактерный асцит на фоне ЦП. Вторую группу показаний, в отношении которых эффективность оценивалась в неконтролируемых исследованиях, составляют острое кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ) при неэффективности эндоскопических методов гемостаза, портальная гастропатия, кровотечение из ВРВ желудка, желудочная антральная сосудистая эктазия, гидроторакс на фоне портальной гипертензии, рефрактерный к другим методам лечения, гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типов, синдром Бадда – Киари, веноокклюзионная болезнь, гепатопульмональный синдром.

Основной задачей TIPS является снижение давления в системе воротной вены. При этом достигается доказанная в рандомизированных клинических исследованиях профилактика рецидива кровотечения из ВРВП и купирование или уменьшение проявлений рефрактерного асцита.

Критериями эффективности TIPS в профилактике рецидива кровотечения служат снижение

ГДПВ < 12 мм рт. ст., которое на сегодняшний день считается основным условием успешной процедуры, и снижение ГДПВ более 50% от исходного (рецидив 0–11%). Однако существует разная оценка прогностической ценности последнего критерия, в связи с чем рекомендуется ориентироваться на первый показатель и проводить дальнейший поиск более точных критериев прогноза эффективности TIPS в профилактике кровотечения.

Согласно рекомендациям Общества интервенционных радиологов, разработанным для TIPS в 2001 г., эффективность TIPS должна превышать 90% при снижении давления в системе воротной вены < 12 мм рт. ст. При более низких показателях эффективности необходим пересмотр техники и критериев отбора пациентов в клинику [14, 15].

Большой интерес представляет сравнительная эффективность TIPS и других методов лечения. Обобщив материал лечения более 1000 больных в двух сериях наблюдений, G. D'Amico и соавт. (1995) [16] и G.V. Paratheidoridis и соавт. (1999) [17] показали, что TIPS так же, как и операции портокавального шунтирования, превосходит методы эндоскопического лечения в профилактике рецидива кровотечения, приводит к большей частоте энцефалопатии и не улучшает медиану выживаемости. Частота повторных кровотечений после эндоскопического гемостаза составила 46,8–49,8%, после операций портокавального шунтирования – 12,4%, после TIPS – 18,9%. Частота энцефалопатии – 8,6–18,7, 17,2 и 34,0%, летальность – 26,5–28,8, 28,8 и 27,3% соответственно.

С учетом схожей эффективности TIPS и операций портокавального шунтирования, обе методики рекомендуются для профилактики рецидива кровотечения у пациентов с сохранной функцией печени при неэффективности медикаментозной терапии. У пациентов с выраженными нарушениями функции печени предпочтение отдается TIPS. TIPS является хирургической операцией, несущей риск печеночной энцефалопатии, печеночной недостаточности и хирургических

осложнений, и не может быть рекомендовано в качестве первичной меры профилактики.

При первичном кровотечении из ВРВП оптимальным представляется выделение группы больных с высоким риском рецидива кровотечения, которым показано измерение ГДПВ. А. Monescillo и соавт. (2004) предложили решение о шунтировании принимать в зависимости от величины ГДПВ. При ГДПВ < 20 мм рт. ст. целесообразна стандартная медикаментозная терапия (неэффективна в 12% случаев). При ГДПВ > 20 мм рт. ст. показано TIPS (летальность 11% против 38% в группе без TIPS) [18]. В отсутствие эффективных методов прогнозирования риска рецидива кровотечения TIPS не должно использоваться в профилактике рецидива кровотечения у пациентов только с одним эпизодом кровотечения из ВРВП. Показания к TIPS должны быть ограничены неэффективностью медикаментозной терапии или эндоскопического лечения.

Методика TIPS эффективна в профилактике кровотечения из ВРВ желудка и эктопических ВРВ (включая ВРВ кишечника, кишечных стом, аноректальные) и предпочтительна в профилактике рецидива кровотечения в этой группе пациентов. Показано, что для профилактики рецидива кровотечения из ВРВ желудка можно достичь меньшего ГДПВ, чем для ВРВП, хотя не исключена необходимость эмболизации ВРВ [19].

Еще одно показание к TIPS, целесообразность которого доказана в рандомизированных клинических исследованиях, – рефрактерный асцит. Это асцит, не поддающийся курации при ограничении поваренной соли и назначении высоких доз диуретиков (спиронолактон 400 мг/сут, фуросемид 160 мг/сут), а также асцит у пациентов, не толерантных к диуретикам [20, 21]. Развитие рефрактерного асцита усугубляет прогноз заболевания, повышая годовичную летальность до 50% [21, 22].

Из многих методов лечения рефрактерного асцита в настоящее время обсуждаются только TIPS и парацентез большими объема-

ми. Методы перитонеовенозного шунтирования не рассматриваются из-за высокого риска осложнений. Вместе с тем по сравнению с профилактикой кровотечений из ВРВП эффективность TIPS в купировании или уменьшении рецидивов рефрактерного асцита определена в меньшей степени. Трудная объективизация прогноза связана с тем, что причиной рефрактерного асцита является не только нарушение кровотока в системе воротной вены, но и нарушение почечного кровотока. Поэтому снижение портального давления может быть недостаточным для увеличения диуреза и уменьшения продукции асцита. Одним из способов повышения эффективности TIPS в такой ситуации стало более выраженное снижение ГДПВ по сравнению с профилактикой рецидивов кровотечения из ВРВП < 8 мм рт. ст. Но достижение этого показателя не гарантирует эффект. В то же время существенно возрастает риск усугубления печеночной энцефалопатии. В связи с этим такое снижение градиента давления возможно только у пациентов с медикаментозно контролируемой печеночной энцефалопатией.

TIPS уменьшает необходимость применения высокообъемного парацентеза у больных с рефрактерным асцитом. Полной ясности о влиянии TIPS на выживаемость нет. Кроме того, существует риск энцефалопатии. Именно поэтому AASLD рекомендует применять TIPS только при отсутствии толерантности пациентов к повторным высокообъемным парацентезам. Выживаемость после TIPS и высокообъемного парацентеза, определенная как время до пересадки печени, в большинстве исследований не различалась [23–26].

Несмотря на ожидаемое улучшение качества жизни после TIPS по сравнению с многократными высокообъемными парацентезами, этот показатель оказался одинаковым в одном из исследований. Но в том же исследовании была показана меньшая частота развития ГРС после TIPS по сравнению с парацентезом у больных с рефрактерным асцитом [23].



Ко второй группе показаний можно отнести такие осложнения и синдромы, как ГРС, синдром Бадда – Киари, гепатопульмональный синдром. Так, эффективность TIPS в лечении ГРС нуждается в дальнейшем изучении. Существующие на сегодняшний день данные позволяют предположить, что TIPS приводит к улучшению клубочковой фильтрации, снижению уровня креатинина и альдостерона в плазме крови [27, 28].

Тем не менее отсутствуют рандомизированные клинические исследования, подтверждающие улучшение функции почек после TIPS. Не изучен риск повреждения почек за счет вводимого контрастного препарата при трансъюгулярном шунтировании. Нет данных и о том, как меняется функция почек при неизбежном увеличении объема циркулирующей крови после TIPS. Нет сравнительных исследований об эффективности TIPS и медикаментозных методов лечения ГРС. Применение TIPS в лечении рефрактерного печеночного гидроторакса считается оправданным. Рефрактерный гидроторакс на фоне ЦП возникает вследствие предсуществующего анатомического сообщения между брюшной и плевральной полостями. При этом асцит может отсутствовать. Немногочисленные опубликованные данные демонстрируют эффективность TIPS в виде полного разрешения гидроторакса или достоверного снижения частоты плевральных пункций [29, 30]. Использование трансъюгулярного шунтирования оправдано и с точки зрения отсутствия других эффективных способов лечения данного осложнения.

Возможность применения TIPS в лечении синдрома Бадда – Киари также изучается в силу редкости заболевания и сложности технического выполнения процедуры при окклюзии печеночных вен. Но на сегодняшний день достаточно оснований утверждать, что трансъюгулярное шунтирование показано у пациентов со средней тяжестью заболевания и в отсутствие эффекта от антикоагулянтной терапии. Тяжелое течение заболевания или

развитие острой печеночной недостаточности являются показаниями к трансплантации печени [13]. Трансъюгулярное шунтирование не рекомендовано для лечения гепатопульмонального синдрома, хотя единичные опубликованные наблюдения использования TIPS у таких пациентов демонстрируют улучшение показателей вентиляции и уменьшение степени внутрилегочного шунтирования [31, 32]. Существуют сложности объективной оценки эффективности TIPS. Дело в том, что при установке трансъюгулярного шунта давление в печеночных венах неизменно повышается за счет притока крови из системы воротной вены. В связи с этим возникает вопрос: где измерять давление для корректной оценки ГДПВ после шунтирования – в печеночных венах, правом предсердии или нижней полой вене (НПВ)? Радиологи традиционно измеряют давление в правом предсердии, где оно, с одной стороны, исходно ниже из-за отрицательного давления в грудной клетке, но, с другой стороны, может иметь тенденцию к увеличению в связи с увеличенным притоком портальной крови после установки TIPS. Поэтому логичным представляется измерение давления в НПВ с расчетом определенных поправок. Между тем пока давление измеряют в правом предсердии, что искажает разницу градиента давления в воротной системе и системе НПВ.

Принятие решения о шунтировании должно быть основано на взвешенной оценке баланса тяжести осложнений ЦП и прогноза выживаемости с учетом перспективы трансплантации печени. Решение о шунтировании принимается при совместном обсуждении клинической ситуации гепатологом/гастроэнтерологом, радиологом/хирургом (или трансплантологом).

### Противопоказания к TIPS

Противопоказания к TIPS согласно рекомендациям AASLD подразделяются на абсолютные и относительные. К абсолютным эксперты относят использование TIPS как способа первичной профилактики кровотечений из ВРВП, а также на-

личие застойной сердечной недостаточности, множественных кист печени, неконтролируемой системной инфекции или сепсиса, неразрешенной билиарной обструкции, тяжелой степени легочной гипертензии (> 45 мм рт. ст.).

Относительными противопоказаниями считаются гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), особенно центральной локализации, обструкция всех печеночных вен, тромбоз воротной вены, тяжелая коагулопатия (международное нормализованное отношение > 5), тромбоцитопения < 20 000/мм<sup>3</sup>, легочная гипертензия средней тяжести [13].

При высоком риске летального исхода в течение 30 дней (MELD > 15–18 или уровень общего билирубина > 70 мкмоль/л) пациент должен быть информирован о прогнозе. TIPS возможно только при отсутствии других вариантов лечения (метод выбора – трансплантация). В связи с изложенным выше особое значение имеет правильный отбор кандидатов для проведения TIPS.

Обследование перед трансъюгулярным шунтированием включает:

- ✓ общий анализ крови;
- ✓ анализ крови на электролиты (калий, натрий);
- ✓ коагулограмму;
- ✓ оценку функции печени (биохимический анализ крови ± элиминационные тесты);
- ✓ оценку функции почек (проба Реберга ± элиминационные тесты);
- ✓ методы лучевой диагностики (ультразвуковое исследование (УЗИ) + доплерсонография сосудов брюшной полости, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография);
- ✓ эхокардиограмму и консультацию кардиолога при наличии кардиологического анамнеза;
- ✓ оценку прогностических индексов по критериям Чайлда – Пью, MELD.

### Осложнения TIPS

Наиболее частым осложнением TIPS является так называемая дисфункция шунтов – тромбоз (10–15%), окклюзия или стеноз (18–78%). Тромбоз представляет собой острую ситуацию и обыч-

но развивается в течение первых суток после операции и легко диагностируется при УЗИ. Более сложную диагностическую проблему представляют медленно развивающиеся окклюзия и стеноз. Отметим, что УЗИ не считается надежным методом мониторинга функциональной состоятельности TIPS. Несмотря на первоначальный энтузиазм многих исследователей по поводу надежности контроля функции шунтов с помощью УЗИ, последующие крупные рандомизированные исследования показали, что УЗИ имеет низкую чувствительность – 10–35% и высокую специфичность – 100% [33, 34]. О чем говорят эти цифры? О том, что нарушение функции шунта, диагностированное при УЗИ, подтверждается практически у 100% пациентов. В то же время отсутствие дисфункции шунта по данным УЗИ не исключает наличия этой дисфункции. Поэтому у пациентов с рецидивом симптоматики осложнений, по поводу которых проводилось шунтирование, клиническая картина является основным показанием к портографии и коррекции функции шунтов, несмотря на отсутствие ультразвукового подтверждения дисфункции шунтов. Те же мероприятия проводятся при наличии эхографической картины дисфункции шунтов. В связи с этим портография и решение вопроса о реканализации TIPS или повторном стентировании показаны в случае:

- ✓ нарушения проходимости TIPS, диагностируемого при УЗИ;
- ✓ рецидива симптоматики осложнений, по поводу которых проводилось шунтирование (асцит, ВРВ, кровотечение из ВРВ) в отсутствие признаков нарушения проходимости TIPS по данным УЗИ.

Частота дисфункции шунтов достоверно снизилась после появления покрытых стентов [35]. Проведено несколько исследований, показавших лучшие ближайшие и отдаленные результаты PTFE-покрытых стент-графтов. Особый интерес вызывает рандомизированное клиническое исследование с участием 80 пациентов. Сохранность функции шунтов

в течение года отмечалась у 86 и 47% пациентов после установки покрытых и непокрытых стентов соответственно. Двухлетние показатели в этих группах составили 80 и 19% [36].

Чрескапсулярная пункция, будучи частым побочным эффектом (33%), редко приводит к внутрибрюшным кровотечениям (2%). Инфекционные осложнения считаются редкими при трансъюгулярном шунтировании, хотя сепсис отмечается в 2–10% наблюдений [37, 38].

Частым осложнением является энцефалопатия. Впервые возникшая энцефалопатия или усугубление имевшей место ранее энцефалопатии после TIPS отмечаются в 10–44% наблюдений. Хроническая энцефалопатия имеет место у 5–20% пациентов [39–41].

Энцефалопатия и дисфункция трансъюгулярных шунтов – две основные проблемы, лимитирующие эффективность шунтирования. TIPS достоверно увеличивает частоту энцефалопатии по сравнению с другими методами лечения [16, 17].

В ряде исследований определяли факторы риска усугубления и развития энцефалопатии после TIPS. В одной из работ показано, что такими факторами являются неалкогольный цирроз печени, женский пол и гипоальбуминемия [41]. В другой работе к факторам риска отнесены энцефалопатия в анамнезе, пожилой возраст и наличие энцефалопатии на момент шунтирования [40]. Разницы в частоте энцефалопатии после установки покрытых и непокрытых стентов не отмечено [36].

Несмотря на достаточно высокую частоту возникновения или усугубления энцефалопатии, противопоказанием к TIPS считается только неконтролируемая энцефалопатия. Показания к окклюзии TIPS вследствие неконтролируемой энцефалопатии возникают только у 5% пациентов [42, 43].

В силу небольшого числа рандомизированных исследований в настоящее время нет убедительных данных, позволяющих утверждать, что неабсорбируемые дисахариды и антибиотики снижают

риск развития энцефалопатии после TIPS [44].

Летальность после трансъюгулярного шунтирования зависит от тяжести исходного заболевания. Годичная выживаемость после TIPS по поводу кровотечения из ВРВ составляет 48–90%, по поводу рефрактерного асцита – 48–76% [45–47]. Максимальной прогностической точностью в отношении трехмесячной и годичной выживаемости после TIPS обладает шкала MELD. Для прогнозирования непосредственных результатов трансъюгулярного шунтирования с высокой эффективностью могут быть использованы системы APACHE-II и шкалы, основанные на оценке уровня билирубина и альбумина [48, 49].

TIPS несколько улучшает выживаемость трансплантата и общую выживаемость после пересадки печени [50]. Ухудшение непосредственных и отдаленных результатов трансплантации возможно при технических ошибках TIPS (неправильное позиционирование шунта в печеночной и воротной вене) [51]. Тем не менее в других исследованиях не отмечено влияния осложнений TIPS на результаты трансплантации [52, 53].

## Заключение

TIPS остается надежным малоинвазивным способом лечения жизнеугрожающих осложнений ЦП. Несмотря на определенную техническую сложность, процедура должна быть освоена в стационарах, оказывающих помощь больным ЦП. TIPS не является методом выбора при впервые возникших осложнениях и должно применяться только при неэффективности медикаментозных методов лечения. Исключение составляют случаи кровотечения из желудочных ВРВ. Врачи гастроэнтерологи и гепатологи должны иметь полное представление об особенностях течения заболевания в послеоперационном периоде на раннем и отдаленном сроках, поскольку своевременная диагностика дисфункции шунтов и других осложнений позволяет существенно продлить их работу и повысить эффективность методики. ●

## Литература

1. *D'Amico G., Garsia-Tsao G.* Diagnosis of portal hyperetension. How and when? // De Franchis R. (Ed). Portal hypertension. Proceeding of the third baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. Oxford (UK): Blackwell Science, 2001. P. 36–64.
2. *Perelló A., Escorsell A., Bru C. et al.* Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis // *Hepatology*. 1999. Vol. 30. № 6. P. 1393–1397.
3. *Deplano A., Migaleddu V., Pischedda A. et al.* Portohepatic gradient and portal hemodynamics in patients with cirrhosis due to hepatitis C virus infection // *Dig. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44. № 1. P. 155–162.
4. *Garcia-Tsao G., Groszmann R.J., Fisher R.L. et al.* Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding // *Hepatology*. 1985. Vol. 5. № 3. P. 419–424.
5. *Nagula S., Jain D., Groszmann R.J., Garcia-Tsao G.* Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis – a histological classification of the severity of cirrhosis // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 44. № 1. P. 111–117.
6. *Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J. et al.* Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 21. P. 2254–22561.
7. *Hallion L., Francois-Frank C.A.* Recherches experimentales executes al' aide d'um nouvel appareil volumetrique sur l'innervation vaso-motrice de l'intestin // *Arch. Physiol. Norm. Pathol.* 1896. № 8. P. 493–508.
8. *Myers J.D., Taylor W.J.* An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterization of hepatic venule // *J. Clin. Invest.* 1951. Vol. 30. P. 662–663.
9. *Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Шиповский В.Н., Монахов Д.В.* Трансьюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование – эндоваскулярный метод создания портокавального анастомоза // *Флебология*. 2008. № 4. С. 10–16.
10. *Затевахин И.И., Шиповский В.Н., Монахов Д.В., Шагинян А.К.* TIPS – новый метод лечения осложнений портальной гипертензии // *Анналы хирургии*. 2008. № 2. С. 43–46.
11. *Черкасов М.Ф., Хоронько Ю.В., Поляк М.И. и др.* Трансьюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование: роль и место в комплексе мероприятий при лечении пищеводно-желудочных кровотечений цирротического генеза // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2011. № 3. С. 33–38.
12. *Анисимов А.Ю., Верткин А.Л., Девятков А.В. и др.* Проект клинических рекомендаций по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, 2013.
13. *Boyer T.D., Haskal Z.J., American Association for the Study of Liver Diseases.* The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009 // *Hepatology*. 2010. Vol. 51. № 1. P. 306.
14. *Haskal Z.J., Martin L., Cardella J.F. et al.* Quality improvement guidelines for transjugular intrahepatic portosystemic shunts. SCVIR Standards of Practice Committee // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2001. Vol. 12. № 2. P. 131–136.
15. *Haskal Z.J., Martin L., Cardella J.F. et al.* Quality improvement guidelines for transjugular intrahepatic portosystemic shunts // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2003. Vol. 14. № 9. Pt. 2. P. S265–270.
16. *D'Amico G., Pagliaro L., Bosch J.* The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review // *Hepatology*. 1995. Vol. 22. № 1. P. 332–354.
17. *Papatheodoridis G.V., Goulis J., Leandro G. et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis // *Hepatology*. 1999. Vol. 30. № 3. P. 612–622.
18. *Monescillo A., Martínez-Lagares F., Ruiz-del-Arbol L. et al.* Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding // *Hepatology*. 2004. Vol. 40. № 4. P. 793–801.
19. *Lo G.H., Liang H.L., Chen W.C. et al.* A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding // *Endoscopy*. 2007. Vol. 39. № 8. P. 679–685.
20. *Shiffman M.L., Jeffers L., Hoofnagle J.H., Tralka T.S.* The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of portal hypertension and its complications: a conference sponsored by the National Digestive Diseases Advisory Board // *Hepatology*. 1995. Vol. 22. № 5. P. 1591–1597.
21. *Rössle M., Haag K., Ochs A. et al.* The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. № 3. P. 165–171.
22. *Rosch J.* The creation of TIPS: a brief history // H.O. Conn, J.C. Palmaz, J. Rosch, M. Rossle (eds). TIPS Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. New York: Igaku-Shoin, 1996. P. 55–64.
23. *Sanyal A.J., Genning C., Reddy K.R. et al.* The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 124. № 3. P. 634–641.
24. *Lebrec D., Giuily N., Hadengue A. et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists // *J. Hepatol.* 1996. Vol. 25. № 2. P. 135–144.
25. *Rössle M., Ochs A., Güllberg V. et al.* A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 23. P. 1701–1707.
26. *Ginès P., Uriz J., Calahorra B. et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 123. № 6. P. 1839–1847.
27. *Brensing K.A., Textor J., Perz J. et al.* Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study // *Gut*. 2000. Vol. 47. № 2. P. 288–295.
28. *Wong F., Sniderman K., Liu P. et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122. № 11. P. 816–822.
29. *Thimme R., Spangenberg H.C., Blum H.E.* Hepatology 2008 // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2008. Vol. 133. № 25–26. P. 1366–1369.
30. *Siegerstetter V., Deibert P., Ochs A. et al.* Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001. Vol. 13. № 5. P. 529–534.

31. Fallon M.B., Abrams G.A. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease // *Hepatology*. 2000. Vol. 32. № 4. Pt. 1. P. 859–865.
32. Paramesh A.S., Husain S.Z., Shneider B. et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature // *Pediatr. Transplant*. 2003. Vol. 7. № 2. P. 157–162.
33. Sanyal A.J., Freedman A.M., Luketic V.A. et al. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts // *Gastroenterology*. 1997. Vol. 112. № 3. P. 889–898.
34. Owens C.A., Bartolone C., Warner D.L. et al. The inaccuracy of duplex ultrasonography in predicting patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts // *Gastroenterology*. 1998. Vol. 114. № 5. P. 975–980.
35. Saxon R.R. A new era for transjugular intrahepatic portosystemic shunts? // *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2004. Vol. 15. № 3. P. 217–219.
36. Bureau C., Garcia-Pagan J.C., Otal P. et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. № 2. P. 469–475.
37. Boyer T.D., Vargus E.V. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt // E.R. Schiff, M.F. Sorrell, W.C. Maddrey. Schiff's diseases of the liver. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins Co., 2003. P. 369–382.
38. Rössle M., Siegerstetter V., Huber M., Ochs A. The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art // *Liver*. 1998. Vol. 18. № 2. P. 73–89.
39. Jalan R., Elton R.A., Redhead D.N. et al. Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage // *J. Hepatol*. 1995. Vol. 23. № 2. P. 123–128.
40. Sanyal A.J., Freedman A.M., Shiffman M.L. et al. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study // *Hepatology*. 1994. Vol. 20. № 1. Pt. 1. P. 46–55.
41. Haskal Z.J., Cope C., Soulen M.C. et al. Intentional reversible thrombosis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts // *Radiology*. 1995. Vol. 195. № 2. P. 485–488.
42. Haskal Z.J., Cope C., Soulen M.C. et al. Intentional reversible thrombosis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts // *Radiology*. 1995. Vol. 195. № 2. P. 485–488.
43. Kerlan R.K. Jr., LaBerge J.M., Baker E.L. et al. Successful reversal of hepatic encephalopathy with intentional occlusion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts // *J. Vasc. Interv. Radiol*. 1995. Vol. 6. № 6. P. 917–921.
44. Riggio O., Masini A., Efrati C. et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study // *J. Hepatol*. 2005. Vol. 42. № 5. P. 674–679.
45. Chalasani N., Clark W.S., Martin L.G. et al. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 118. № 1. P. 138–144.
46. Malinchoc M., Kamath P.S., Gordon F.D. et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts // *Hepatology*. 2000. Vol. 31. № 4. P. 864–871.
47. Patch D., Nikolopoulou V., McCormick A. et al. Factors related to early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for failed endoscopic therapy in acute variceal bleeding // *J. Hepatol*. 1998. Vol. 28. № 3. P. 454–460.
48. Rajan D.K., Haskal Z.J., Clark T.W. Serum bilirubin and early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of a multivariate analysis // *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2002. Vol. 13. № 2. Pt. 1. P. 155–161.
49. Breising K.A., Raab P., Textor J. et al. Prospective evaluation of a clinical score for 60-day mortality after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt: Bonn TIPSS early mortality analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2002. Vol. 14. № 7. P. 723–731.
50. Guerrini G.P., Pleguezuelo M., Maimone S. et al. Impact of tips preliver transplantation for the outcome posttransplantation // *Am. J. Transplant*. 2009. Vol. 9. № 1. P. 192–200.
51. Goldberg M.S., Wepler D., Khan F.A. et al. Does transjugular intrahepatic portosystemic shunting facilitate or complicate liver transplantation? // *Transplant. Proc*. 1997. Vol. 29. № 1–2. P. 557–559.
52. Moreno A., Meneu J.C., Moreno E. et al. Liver transplantation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Transplant. Proc*. 2003. Vol. 35. № 5. P. 1869–1870.
53. Tripathi D., Therapondos G., Redhead D.N. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt and its effects on orthotopic liver transplantation // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2002. Vol. 14. № 8. P. 827–832.

### TIPS. When? Whom? Why?

M.G. Yefanov<sup>1</sup>, I.G. Bakulin<sup>1,2</sup>, R.B. Alikhanov<sup>1</sup>, O.V. Melekhina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department

<sup>2</sup> Moscow State University of Food Production

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

*Review of current data of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in patients with liver cirrhosis is presented as well as historical background and theoretical justification of the method. Results of randomized and nonrandomized trials concerning indications, contraindications, mortality and morbidity are discussed. The review is referenced with international recommendations for TIPS in patients with different complications of liver cirrhosis.*

**Key words:** transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS, liver cirrhosis, hepatic venous pressure gradient, ascites, hepatorenal syndrome



МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

# «Человек и его здоровье»

## ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ НА 2015 ГОД

### 12-14 ФЕВРАЛЯ

Всероссийская научно-практическая конференция  
с международным участием

**АО Симпозиум «Современные принципы и технологии  
остеосинтеза костей конечностей, таза и позвоночника»**

Санкт-Петербург

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

### 19-20 ФЕВРАЛЯ

VIII Российская конференция «**Глаукома: теория и практика**»

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

### 15-18 АПРЕЛЯ

XIV Всероссийская научно-практическая конференция  
«**Поленовские чтения**»

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Прибалтийская» (ул. Кораблестроителей, 14)

### 22-23 АПРЕЛЯ

**XI конгресс Российского артроскопического общества  
с международным участием, посвященный 130-летию  
профессора Н.Н. Приорова**

Москва,

гостиница «Рэдиссон Славянская» (пл. Европы, 2)

### 4-5 ИЮНЯ

Научно-практическая конференция  
«**Белые ночи гепатологии 2015**»

Санкт-Петербург,

отель «Краун Плаза Аэропорт» (ул. Стартовая, 6а)

### 8-10 ИЮНЯ

**V Юбилейный Балтийский конгресс  
по детской неврологии**

при поддержке ICNA, International Child Neurology Association

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

### 10-12 ИЮНЯ

Международная научно-практическая конференция  
«**Актуальные вопросы профилактики передачи  
ВИЧ-инфекции от матери ребенку**»

Санкт-Петербург,

отель «Краун Плаза Аэропорт» (ул. Стартовая, 6а)

### 20-28 ИЮНЯ

Поездка делегации Всероссийской гильдии  
протезистов-ортопедов на **Конгресс ISPO**

Лион (Франция)

### 25-27 ИЮНЯ

**ESOR (European School of Radiology) Galen Advanced Course**

Санкт-Петербург

отель «Краун Плаза Аэропорт» (ул. Стартовая, 6а)

### 17-18 СЕНТЯБРЯ

XV Северо-западная научно-практическая конференция  
«**Междисциплинарный подход в диагностике  
и лечении ревматических заболеваний**»

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

### 24-25 СЕНТЯБРЯ

Всероссийская научно-практическая конференция  
с международным участием «**Давиденковские чтения**»

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

### 7-8 ОКТЯБРЯ

Всероссийский ежегодный конгресс  
«**Инфекционные болезни у детей:  
диагностика, лечение и профилактика**»

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

### 15-16 ОКТЯБРЯ

**Новые методы экспресс-диагностики микроорганизмов  
в медицине, ветеринарии и экологии**

Санкт-Петербург,

ВМедА им. С.М. Кирова (ул. акад. Лебедева, 6)

### 22-23 ОКТЯБРЯ

XX Юбилейный конгресс «**Человек и его здоровье**»  
с обучающим курсом по ортопедии и неврологии

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Прибалтийская» (ул. Кораблестроителей, 14)

### 29-30 ОКТЯБРЯ

**IX «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»**

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

### 5-7 НОЯБРЯ

**Конгресс Российской Ассоциации Радиологов**

Москва,

гостиница «Рэдиссон Славянская» (пл. Европы, 2)

### 10-11 ДЕКАБРЯ

**Научно-практическая конференция  
по инфекционным заболеваниям**

Санкт-Петербург

В рамках мероприятий проходят тематические выставки. Приглашаем компании к участию

# Интернет-магазин медицинской книги

[www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.  
**Зайдите к нам!**

ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ  
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ

II Научно-практическая конференция

**Актуальные вопросы скорой медицинской помощи на современном этапе**

26–27 ноября 2014 г.

Здание Правительства Москвы  
ул. Новый Арбат, д. 36/9

**Ответственные руководители:** В.В. Бояринцев, профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи и экстремальной медицины ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, главный врач ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ, главный специалист по скорой медицинской помощи и медицине катастроф ГМУ УД Президента РФ  
В.Ф. Казаков, профессор, директор ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

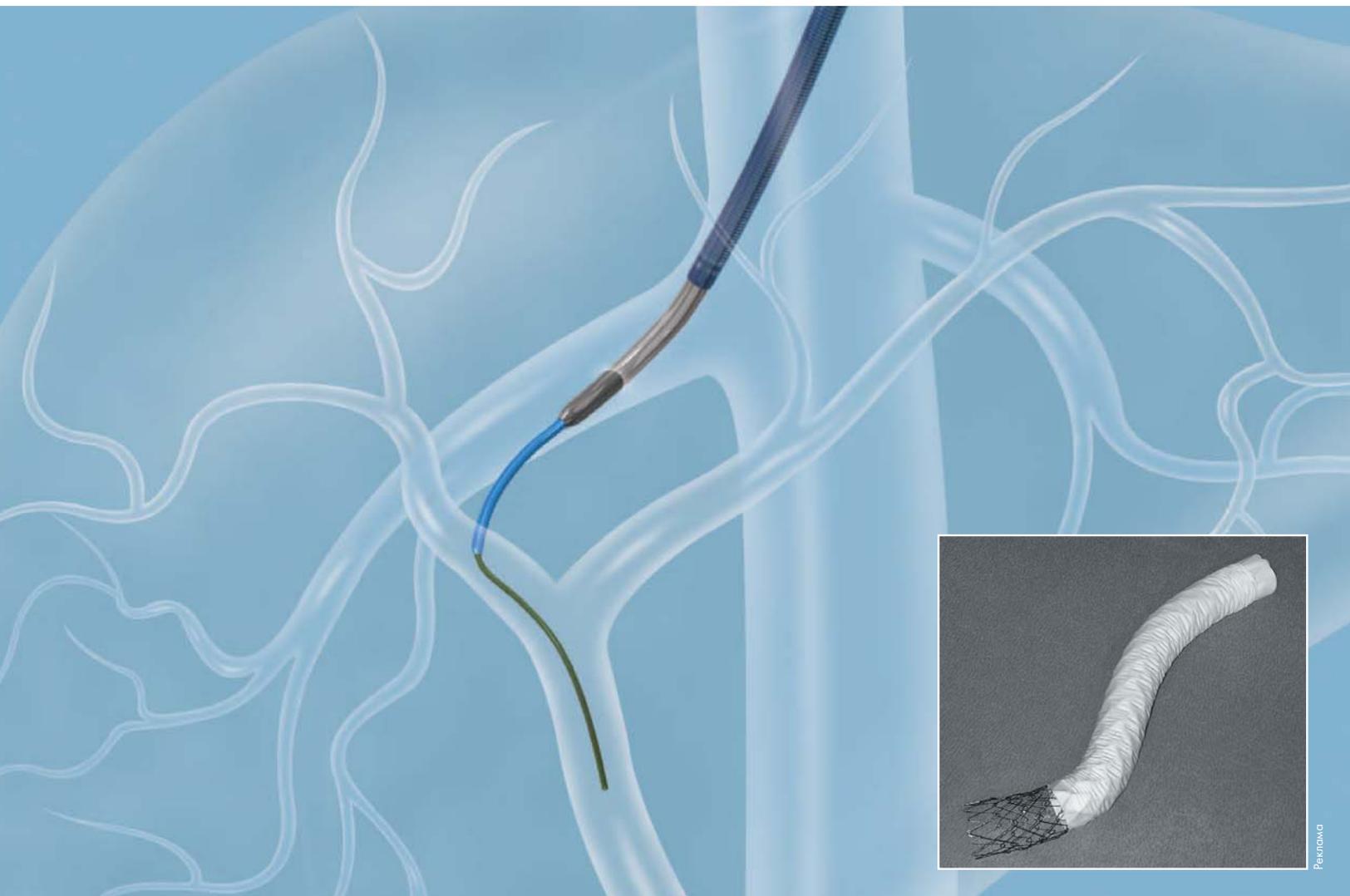
**Основные темы конференции:** организация скорой помощи на современном этапе, международные системы оказания первой и скорой медицинской помощи, правовые аспекты оказания скорой медицинской помощи, обучение и тренинги в симуляционных центрах, передовые технологии в неотложной медицине, скорая медицинская помощь при остром нарушении мозгового кровообращения, острой коронарной недостаточности, острой хирургической и травматологической патологии, принципы обезболивания и интенсивной терапии, лабораторная экспресс-диагностика неотложных состояний на догоспитальном этапе и стационарном этапе

**Приглашаются** врачи скорой медицинской помощи, терапевты, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, травматологи, комбустиологи, неврологи, кардиологи, токсикологи, радиологи, педиатры, врачи-лаборанты, специалисты экстремальных профессий. Участие бесплатное. Регистрация на сайте [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru)

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ  
По окончании выдается сертификат участника с уникальным кодом

Конференция транслируется в **online-режиме** на сайтах [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) и [www.medconference.ru](http://www.medconference.ru)  
Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте [www.medconference.ru](http://www.medconference.ru) в день проведения конференции

Координатор: **МЕД**ЗНАНИЯ +7 (495) 614 43 63, 614 40 61 [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) [info@medQ.ru](mailto:info@medQ.ru)



Высококачественный инструментарий для миниинвазивных вмешательств  
в гепато-панкреато-билиарной зоне

В настоящее время операция ТИПС является одним из высокоэффективных паллиативных миниинвазивных методов купирования тяжелых осложнений и угрожающих жизни симптомов портальной гипертензии, таких как рефрактерный асцит и рецидивирующие кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у пациентов с:

- противопоказаниями к открытым хирургическим операциям
- резистентностью к медикаментозной терапии
- неэффективностью эндоскопических методов остановки кровотечения

**Всегда на складе в Москве!**



официальный дистрибьютор в России

ЗАО «ШАГ»  
119002, г. Москва,  
Карманицкий пер., д. 9  
Арбат Бизнес Центр, офис 501А  
т. +7 (495) 956-13-09,  
ф. +7 (495) 956-13-10

ООО «ШАГ Северо-Запад»  
196084, г. Санкт-Петербург,  
ул. Новорощинская, д. 4, лит. А  
Бизнес центр «Собрание»,  
офис 702  
т./ф. +7 (812) 383-50-13

ООО «ШАГ-Юг»  
344091, г. Ростов-на-Дону,  
пр-т Стачки, д. 245  
т. +7 (863) 299-56-12,  
т./ф. +7 (863) 266-74-36

ООО «ШАГ-Сибирь»  
630049, г. Новосибирск,  
ул. Красный пр-т, д. 220, к. 2,  
офис 214  
т./ф. +7 (383) 227-76-15

ООО «ШАГ-Урал»  
620026, г. Екатеринбург,  
ул. Тверитина, д. 44,  
офис 404  
т./ф. +7 (343) 211-02-16

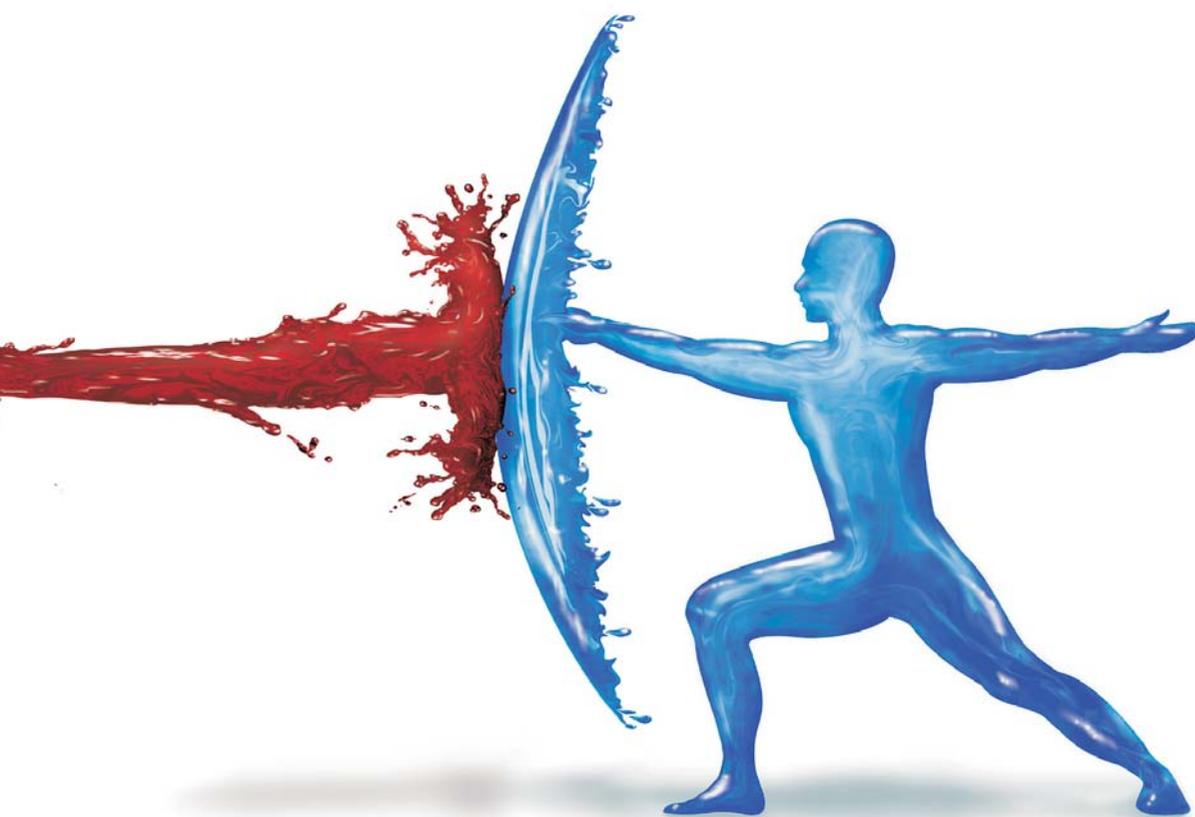
[cook@schag.ru](mailto:cook@schag.ru)  
[www.schag.ru](http://www.schag.ru)



# РЕМЕСТИП®

Терлипрессин

*Спассти пациента стало легче!*



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

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

реклама

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