



Осложнения цирроза печени. Доказательное лечение

И.Д. Лоранская, д.м.н., проф., Д.А. Сычев, д.м.н., проф., А.И. Парусов

Адрес для переписки: Андрей Игоревич Парусов, andre_webster@mail.ru

Цирроз печени является результатом прогрессирующего фиброза печеночной ткани и представляет собой исход всех хронических заболеваний печени. В России число больных циррозом печени постоянно увеличивается. Например, в 2014 г. их насчитывалось 104 149, или 71,2 на 100 тыс. населения. Основные последствия цирроза печени – синдром портальной гипертензии и гепатоцеллюлярная недостаточность. Оба синдрома приводят к развитию осложнений, таких как асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка с последующим кровотечением из них, печеночная энцефалопатия, гепатоцеллюлярная карцинома, гепаторенальный синдром и гиперспленизм. Ведение пациентов с циррозом печени требует системного подхода. В статье рассмотрены основные аспекты лечения таких больных.

Ключевые слова: цирроз печени, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, варикозное расширение вен пищевода и желудка

Введение

Цирроз является следствием ряда хронических заболеваний печени и характеризуется прогрессирующим фиброзом, образованием узлов гиперрегенерации, приводящих к гепатоцеллюлярной дисфункции. Пациенты с циррозом печени подвержены высокому риску развития ряда осложнений, что значительно снижает продолжительность жизни [1]. В частности, в США в 2010 г. цирроз печени занимал восьмое место среди основных причин смерти. Было зарегистрировано около 49 500 летальных исходов, обусловленных развитием осложнений [2]. Согласно мировой статистике, среди причин смерти от заболеваний органов пищеварения цирроз пече-

ни занимает второе место [3]. По данным Минздрава России, число больных циррозом печени постоянно растет. В 2014 г. их насчитывалось 104 149, или 71,2 на 100 тыс. населения.

Осложнения цирроза печени, такие как асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка с последующим развитием кровотечения из них, печеночная энцефалопатия, гепатоцеллюлярная карцинома, гепаторенальный синдром, гиперспленизм и спонтанный бактериальный перитонит, возникают вследствие развития синдрома портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной недостаточности. Портальная гипертензия приводит к образованию венозных коллатералей, увели-

чению синтеза эндогенных вазоконстрикторов (фактора роста эндотелия сосудов и оксида азота), нарушению системной гемодинамики. Измерение градиента печеночного венозного давления (HVPG) может служить инструментом количественной оценки портальной гипертензии. При повышении HVPG > 5 мм рт. ст. говорят о развитии синдрома. Однако клинически значимым показателем HVPG > 10 мм рт. ст. [4].

Асцит

Наиболее распространенное осложнение цирроза печени, приводящее к госпитализации, – асцит [5]. Пятилетняя выживаемость больных циррозом печени с развившимся асцитом составляет 66% [6]. Алгоритм лечения таких пациентов, включающий фармакологическую и немедикаментозную терапию, позволяет адекватно управлять асцитом и предотвращать нежелательные побочные реакции со стороны гемодинамики. Дозированное потребление соли и назначение диуретиков – основа терапии больных асцитом [7]. Однако первоочередной должна быть этиотропная терапия. При циррозе печени алкогольного генеза прекращение употребления алкоголя существенно снижает выраженность асцита и других обратимых синдромов алкогольной болезни печени. Аналогичным образом лечение пациентов с циррозом печени вирусной этиологии способствует более быстрому разре-



шению асцита и повышает ответ на медикаментозную терапию [8]. Основа диетотерапии – снижение содержания натрия в пищевом рационе. Рекомендуется ограничение потребления соли до 2000 мг/сут. Схема медикаментозного лечения включает в себя две группы диуретиков: калийсберегающие (спиронолактон) и петлевые (фуросемид) [7].

Как показали результаты рандомизированного исследования с участием пациентов с впервые возникшим асцитом и сохраненной функцией почек, на фоне монотерапии спиронолактоном темп диуреза более медленный. Не случайно исследователи рекомендовали применение такого терапевтического подхода только в амбулаторных условиях [9].

Кроме того, длительный прием спиронолактона может приводить к развитию гиперкалиемии, а следовательно, серьезным гемодинамическим нарушениям. Это ограничивает назначение препарата как единственного диуретика пациентам с асцитом [10]. На начальном этапе предусматривается ежедневный пероральный прием 100 мг спиронолактона и 40 мг фуросемида. Эффективность диуретической терапии контролируют с помощью ежедневного измерения темпа диуреза, объема живота и веса, рациональный максимум снижения которого не превышает 500 г в сутки в отсутствие выраженных периферических отеков. Лечение должно сопровождаться динамическим контролем уровней калия, натрия, креатинина крови и оценкой выраженности печеночной энцефалопатии [11]. Если снижение веса и темп диуреза на фоне терапии недостаточны, дозы спиронолактона и фуросемида увеличивают каждые 3–5 дней, сохраняя соотношение доз 10:4 соответственно. В целом подобное соотношение помогает поддерживать нормокалиемию. Максимально разрешенные суточные дозы спиронолактона и фуросемида – 400 и 160 мг соответственно [7]. При циррозе печени алкогольного генеза в силу ряда водно-электролитных нарушений не исключено развитие гипокалиемии. В этом

случае назначение фуросемида может быть отложено до восстановления уровня калия в крови до референсных значений [12]. В целях профилактики развития никтурии диуретические препараты следует назначать преимущественно в первой половине дня [13].

К диуретикам второго ряда для лечения пациентов с асцитом относится гидрохлоротиазид. Однако добавление гидрохлоротиазида к комбинации спиронолактона и фуросемида может привести к выраженной гипонатриемии [14]. Амилорид, относящийся к группе калийсберегающих диуретиков (10–40 мг/сут), менее эффективен, чем спиронолактон, но его применение может быть оправданным у пациентов с развившейся гинекомастией [15]. Другие диуретики, такие как эплеренон, торасемид и буметанид, не обладают достаточной доказательной базой, которая подтверждала бы целесообразность их назначения пациентам с циррозом печени.

Рефрактерный асцит встречается примерно у 5% пациентов с циррозом печени. Это состояние определяется как неэлиминируемый асцит, несмотря на назначение диетотерапии и медикаментозного лечения, и/или повторное нарастание количества свободной жидкости в брюшной полости после проведения лапароцентеза [16]. Алгоритм лечения рефрактерного асцита ограничен. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 40 пациентов использование мидодрина 7,5 мг три раза в день способствовало увеличению показателей выведения натрия, темпа диуреза и выживаемости (по сравнению со стандартной терапией) [17]. Тем не менее данных, подтверждающих целесообразность назначения мидодрина этой сложной с терапевтической точки зрения группе пациентов, на данный момент недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования.

Другие варианты лечения этого серьезного осложнения включают серийный терапевтический парацентез или трансъюгулярное внутрипеченочное портосистем-

ное шунтирование (TIPS). К экспериментальным методам лечения относят вливание альбумина 50 г [18] и назначение клонидина, отдельно или в комбинации со спиронолактоном [19, 20].

TIPS – малоинвазивная хирургическая операция, проводимая под контролем рентгеноскопии и предполагающая выполнение ряда эндоваскулярных процедур в строго определенной последовательности. После пункции яремной вены с помощью сосудистых стентов формируется внутрипеченочное соустье между крупными печеночными венами и ветвями воротной вены. В результате осуществляется отчетливая портальная декомпрессия [21].

В одном из более ранних рандомизированных исследований, посвященных сравнению TIPS и серийного парацентеза, показатели смертности в группе пациентов с проведенным TIPS были выше [22]. Однако в дальнейших клинических испытаниях был доказан более благоприятный эффект использования данной методики у больных асцитом [21, 23, 24]. Результаты указанных исследований подкреплены рядом метаанализов [25–27]. Между тем пока TIPS остается терапией второй линии.

Что касается противопоказаний к медикаментозной терапии при рефрактерном асците, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) способны снижать экскрецию натрия из организма. Не случайно Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) рекомендует не назначать НПВП в таких случаях [28]. Поскольку у больных циррозом печени с рефрактерным асцитом на фоне гиповолемии низкий уровень артериального давления служит предиктором снижения выживаемости и зависит от уровня вазопрессина, ангиотензина и альдостерона в крови, эксперты Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver) и AASLD рекомендуют воздержаться от назначения таким пациентам ингибиторов ангио-

гастроэнтерология



тензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина. Одним из возможных побочных эффектов неселективных бета-адреноблокаторов является артериальная гипотензия. Перед их назначением пациентам с рефрактерным асцитом следует тщательно взвесить все риски и преимущества [29].

Подбор дозы бета-адреноблокаторов (равно как и большинства других лекарственных средств) пациентам с циррозом печени должен быть корректным. В данном контексте уместно вспомнить существующие методы генотипирования и фенотипирования. Отсутствие клинического эффекта, а также возникновение нежелательных лекарственных реакций на фоне приема пропранолола у ряда пациентов объясняется различным профилем фермента CYP2D6, посредством которого происходит метаболизм бета-адреноблокаторов, и полиморфизмом генов, кодирующих фермент. Для исследования полиморфизма гена CYP2D6 используется метод генотипирования – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени [30]. Помимо генотипирования при оценке активности изоферментов цитохрома P450 для последующего определения индивидуального клинического ответа на прием лекарственного средства используются методы фенотипирования с помощью эндогенных маркеров, таких как пинолин. Пинолин подвергается O-деметилированию только под воздействием CYP2D6 с образованием метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бетакарболина [31]. Разработан чувствительный метод количественного определения пинолина и его метаболита с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с трехквადрупольным масс-спектральным детектированием. Данный метод валидизирован по показателям линейности, селективности, адекватности, прецизионности и пределу количественного определения. Аналитический диапазон методики – 250–1500 пг/мл. Метод высокочувствите-

лен и специфичен [32]. Однако исследований, подтверждающих валидность этих методов для коррекции дозы бета-адреноблокаторов пациентам с циррозом печени в российской популяции, немного. Поэтому для разработки индивидуального подхода к оптимизации лечения необходимы дальнейшие исследования.

Бактериальная инфекция при циррозе печени

Распространенность бактериальной инфекции у госпитализированных больных циррозом печени в мире варьируется от 33 до 47% [33]. Согласно результатам недавно проведенного исследования, присоединение инфекции на фоне цирроза увеличивает смертность на 19% [34]. Риск возникновения инфекции прямо пропорционален тяжести заболевания, что подтверждается ее более частым развитием у пациентов с циррозом печени класса С по шкале Чайлда – Пью (по сравнению с больными циррозом печени классов А и В). К другим факторам риска относят недавние острые инфекционные заболевания в анамнезе, желудочно-кишечные кровотечения и злоупотребление алкоголем [35]. Причиной возникновения бактериальной инфекции могут стать и медицинские процедуры: установка внутривенных и мочевыводящих катетеров, эндоскопическая склеротерапия, лигирование варикозно расширенных вен, TIPS и парацентез [36]. К патогенетическим факторам развития бактериальных инфекций у больных циррозом печени относят:

- синдром портальной гипертензии, приводящей к образованию портосистемных анастомозов (это обуславливает прохождение артериальной крови в обход печени, минуя процесс детоксикации);
- дисфункцию ретикулоэндотелиальной системы;
- нарушение фагоцитоза нейтрофилов и бактериальную транслокацию вследствие развития синдрома избыточного бактериального роста и нарушения барьерной функции кишечника.

Чаще такие инфекции вызваны распространением бактерий кишечного происхождения, преимущественно грамположительных кокков [34]. Как правило, ценность используемых для выявления инфекции диагностических параметров, например маркеров системного воспалительного ответа, у пациентов с циррозом печени ограничена возможной исходной лейкопенией [37, 38]. Это затрудняет диагностику, а следовательно, ухудшает прогноз. Рекомендуется назначение эмпирической антибактериальной терапии. Если пробы для бактериологического исследования можно взять до назначения антибиотиков, впоследствии лечение должно быть скорректировано исходя из результатов исследования. Адекватная стратегия ограничения профилактических приемов антибактериальных средств среди населения и подбор антибиотиков на основе результатов бактериологического исследования способны снизить частоту возникновения полирезистентных инфекций.

Спонтанный бактериальный перитонит

Несмотря на то что последние годы спонтанный бактериальный перитонит (СБП) регистрируется реже, для пациентов с циррозом печени проблема остается актуальной и сегодня [39]. Диагноз СБП выставляют пациентам в случае увеличения абсолютного количества полиморфноядерных лейкоцитов (PMN) ≥ 250 клеток/мм³ в асцитической жидкости, при отсутствии в брюшной полости других инфекционно-воспалительных изменений. В стационаре таким пациентам показано назначение антибактериальной терапии. Ожидание результатов бактериологического исследования чревато тяжелыми последствиями и увеличением риска летального исхода [40]. Кроме того, при возникновении клинической картины СБП в ряде случаев имеют место ложноотрицательные результаты исследования. В проспективном исследовании,



в котором таким пациентам проводили серию бактериологических проб асцитической жидкости до назначения антибиотиков, в 34,5% случаев обнаруживался положительный результат посева. Эмпирическая антибактериальная терапия показана и в случае развития симптоматики СБП (фебрильная гипертермия, абдоминальный болевой синдром и нарастание энцефалопатии) в отсутствие повышения количества полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости (более 250 клеток/мм³) [11].

Препаратами выбора считаются цефалоспорины третьего поколения. Они имеют преимущество перед препаратами пенициллина и аминогликозида. Значимого различия эффективности в отношении пяти- и десятидневных курсов терапии данными антибиотиками не выявлено [41].

В особой группе пациентов с СБП (отсутствие рвоты в клинической картине заболевания, степень печеночной энцефалопатии 2 и более или повышение уровня сывороточного креатинина более 3 мг/дл) эффективность перорального офлоксацина соответствовала таковой цефотаксима для внутривенного введения [42]. Однако из-за возможного возникновения антибиотикорезистентности он не рекомендован пациентам, которые получали препараты группы фторхинолонов с профилактической целью в анамнезе. Показано, что добавление альбумина к цефотаксиму снижает смертность с 29 до 10% [43].

Рецидив спонтанного бактериального перитонита возникает у больных циррозом печени в 69% случаев в течение одного года. Факторами риска развития СБП являются наличие данного осложнения в анамнезе, уровень общего белка в асцитической жидкости менее 1 г/дл или возникновение кровотечения из варикозно расширенных вен. С целью профилактики развития СБП у пациентов с низким содержанием асцитического белка и СБП в анамнезе целесообразно назначение норфлоксацина в дозе 400 мг/сут [11].

Результаты ряда проведенных в последние годы зарубежных и российских плацебоконтролируемых исследований с участием больных циррозом печени показали эффективность рифаксимины. Рекомендуемая схема приема препарата: 1200 мг/сут (три таблетки по 200 мг два раза в день) в течение 7–10 дней [44].

Гепаторенальный синдром

Диагностическими критериями гепаторенального синдрома (ГРС) служат:

- хроническое или острое заболевание печени с прогрессирующей печеночной недостаточностью и синдромом портальной гипертензии;
- повышение уровня сывороточного креатинина более 1,5 мг/дл;
- отсутствие положительной динамики в виде снижения концентрации креатинина крови не менее чем через два дня после отмены диуретиков и/или увеличения его уровня на фоне введения альбумина;
- отсутствие в схеме терапии нефротоксичных препаратов;
- отсутствие органического поражения почек, на что указывает протеинурия > 500 мг/сут, микрогематурия (> 50 эритроцитов в поле зрения), и/или патологические изменения почек, выявленные в ходе ультразвуковой диагностики.

ГРС классифицируется на два типа. ГРС первого типа протекает более остро, чаще развивается вследствие цирроза печени алкогольного генеза и после проведения объемного лапароцентеза без последующей инфузии альбумином и характеризуется увеличением уровня сывороточного креатинина до более чем 2,5 мг/дл менее чем за две недели. ГРС второго типа возникает на фоне резистентного асцита, протекает более медленно с менее выраженной степенью почечной недостаточности и уровнем сывороточного креатинина в пределах 1,5–2,5 мг/дл. Частота развития ГРС после манифестации цирроза с асцитом составляет 18 и 39% в течение одного и пяти лет соответственно [45].

Одним из основных аспектов тактики ведения больных ГРС является ограничение в объеме потребляемой жидкости и инфузионной терапии, контроль за состоянием водно-электролитного баланса (борьба с гипонатриемией и гиперкалиемией при назначении калийсберегающих диуретиков). Доказана эффективность ряда фармакологических средств, прежде всего вазоконстрикторов, при лечении пациентов с ГРС преимущественно первого типа. Самой распространенной комбинацией лекарственных средств, по мнению экспертов AASLD, является сочетание мидодрина и октреотида [46]. В многоцентровом рандомизированном исследовании комбинация терлипессина и альбумина продемонстрировала преимущество перед монотерапией альбумином, что выразилось в значительном снижении уровня сывороточного креатинина. Однако выживаемость при выборе такой тактики лечения оказалась выше среди пациентов с ГРС первого типа [47]. Альбумин и нордреналин или вазопрессин для лечения данной группы больных применяются только в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [11]. У пациентов с циррозом печени и уровнем клиренс-креатинина 41–80 мл/мин пентоксифиллин превосходит плацебо в профилактике ГРС [45].

Варикозное расширение вен пищевода и желудка

Варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода диагностируется примерно у половины больных циррозом печени. Возникновение ВРВ коррелирует с тяжестью заболевания [48]. Исходя из современных представлений, кровотечение из варикозно расширенных вен – наиболее частая причина летального исхода у пациентов с данной патологией печени. Несмотря на успехи в лечении этого грозного осложнения, смертность в течение шести недель от начала его возникновения составляет не менее 20% [49]. Распространенность ВРВ колеблется от 40 (для пациентов с циррозом печени

гастроэнтерология



класса А) до 85% (класс С) [50]. Степень ВРВ – наиболее важный предиктор развития кровотечения (наряду с циррозом печени классов В и С). На степень риска возникновения такого кровотечения влияет и уровень НРВГ. Исследования показали, что разрыв варикозно расширенных вен встречается редко – при НРВГ < 12 мм рт. ст. [51].

В одном из исследований сравнивали неселективные бета-адреноблокаторы и плацебо. Оказалось, что у пациентов с циррозом печени даже незначительное снижение НРВГ (на 10% от исходного уровня) на фоне терапии бета-адреноблокаторами в течение года значительно уменьшает риск развития ВРВ. На фоне такой терапии у большинства пациентов отмечалось подобное снижение, но имели место нежелательные побочные реакции, преимущественно со стороны системы гемодинамики [52]. Поэтому эксперты AASLD не рекомендуют использовать бета-адреноблокаторы у пациентов без варикозного расширения вен пищевода и желудка. Для больных циррозом печени в стадии декомпенсации рекомендован эндоскопический скрининг каждые два-три года или ежегодно в случае декомпенсации заболевания [53]. Использование неселективных бета-адреноблокаторов у больных с ВРВ значительно уменьшает частоту возникновения первого кровотечения из варикозно расширенных вен и соответственно снижает смертность [54]. Так, пропранолол назначают перо-

рально в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25% либо до 55 ударов в минуту при исходно низком пульсе. Доза варьируется от 10 до 320 мг/сут. Профилактическая терапия в отсутствие нежелательных побочных реакций назначается длительно. Подобные реакции корректируются уменьшением дозы [55]. С целью первичной профилактики развития кровотечения совместно с бета-адреноблокаторами применяют лигирование варикозно расширенных вен пищевода [56].

Метаанализ сравнения TIPS с эндоскопическим лигированием показал преимущество TIPS, что выразилось в предотвращении рецидива кровотечения. При этом усугублялась тяжесть печеночной энцефалопатии, смертность не снижалась. Поэтому применение TIPS у данной группы больных оправдано только при неэффективности комбинации фармако-терапии и эндоскопического лечения [57].

ВРВ желудка подразделяют на гастроэзофагеальный (GOV) и изолированный желудочный варикоз (IGV) в соответствии с локализацией. Кроме того, предусмотрено деление по типам: GOV1 – ВРВ по малой кривизне желудка, GOV2 – гастроэзофагеальный варикоз с расширением вен дна желудка, IGV1 – изолированный варикоз вен дна желудка, IGV2 – в теле и антральном отделе. Тактика ведения больных с гастроэзофагеальным варикозом первого типа (GOV1) не отличается от тактики ведения пациентов с ВРВ пищевода. Наличие первого типа изоли-

рованных желудочных варикозов (IGV1) требует исключения тромбоза селезеночной вены. При обнаружении последнего терапевтическая тактика сводится к спленэктомии [58]. TIPS в данной группе пациентов, равно как и при ВРВ пищевода, выполняется лишь при неэффективности терапии бета-адреноблокаторами и эндоскопического лигирования.

Развитию кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка может способствовать присоединение коагулопатии на фоне синдрома гиперспленизма и нарастающей гепатоцеллюлярной недостаточности. Тактика лечения пациентов заключается в назначении витамина К для парентерального введения в суточной дозе 10 мг. Считается, что такая трехдневная терапия восполняет дефицит витамина К. При остром кровотечении из ВРВ показано переливание тромбоконцентрата и свежесамороженной плазмы [56]. Препарат элтромбопаг, стимулятор тромбоцитопоэза, эффективен в коррекции тромбоцитопении у пациентов с хроническим заболеванием печени. Тем не менее эффективность и безопасность данного препарата требуют дальнейшего изучения [59]. Таким образом, лечение цирроза печени как одной из самых грозных полиорганной патологий предполагает комплексный подход, направленный на профилактику и коррекцию осложнений. Ряд вопросов, касающихся тактики ведения пациентов с данной патологией, требует более детального и глубокого изучения. ☉

Литература

1. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120. № 3. P. 726–748.
2. Murray C.J., Atkinson C., Bhalla K. et al. The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors // *JAMA*. 2013. Vol. 310. № 6. P. 591–608.
3. Поликарпова Т.С., Тарасова О.И., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Трудности и новые достижения в диагностике, профилактике и лечении гепаторенального синдрома // *Клиническая медицина*. 2013. № 11. С. 57–63.
4. Pinzani M., Rosselli M., Zuckermann M. Liver cirrhosis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2011. Vol. 25. № 2. P. 281–290.
5. Lucena M.I., Andrade R.J., Tognoni G. et al. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2002. Vol. 58. № 6. P. 435–440.
6. Groszmann R.J., Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right // *Hepatology*. 2004. Vol. 39. № 2. P. 280–282.
7. Runyon B.A. Care of patients with ascites // *N. Engl. J. Med*. 1994. Vol. 330. № 5. P. 337–342.
8. Veldt B.J., Lainé F., Guillygomarc'h A. et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis:



- quantitative evaluation and optimal timing // *J. Hepatol.* 2002. Vol. 36. № 1. P. 93–98.
9. Santos J., Planas R., Pardo A. et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 39. № 2. P. 187–192.
 10. Sungaila I., Bartle W.R., Walker S.E. et al. Spironolactone pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cirrhotic ascites // *Gastroenterology.* 1992. Vol. 102. № 5. P. 1680–1685.
 11. 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.
 12. Braks R.E., Ganne-Carrie N., Fontaine H. et al. Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. № 42. P. 5648–5653.
 13. Ingersoll K.S., Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature // *J. Behav. Med.* 2008. Vol. 31. № 3. P. 213–224.
 14. Runyon B.A. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease / eds. M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. P. 1517–1541.
 15. Angeli P., Dalla Pria M., De Bei E. et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites // *Hepatology.* 1994. Vol. 19. № 1. P. 72–79.
 16. Planas R., Montoliu S., Ballesté B. et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4. № 11. P. 1385–1394.
 17. Singh V., Dhungana S.P., Singh B. et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56. № 2. P. 348–354.
 18. Romanelli R.G., La Villa G., Barletta G. et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. № 9. P. 1403–1407.
 19. Lenaerts A., Codden T., Meunier J.C. Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system // *Hepatology.* 2006. Vol. 44. № 4. P. 844–849.
 20. Lenaerts A., Codden T., Henry J.P. et al. Comparative pilot study of repeated large volume paracentesis vs the combination on clonidine-spironolactone in the treatment of cirrhosis-associated refractory ascites // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2005. Vol. 29. № 11. P. 1137–1142.
 21. Rössle M., Ochs A., Gülberg 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.
 22. Lebrech D., Giuly 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Albillos A., Bañares R., González M. et al. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 43. № 6. P. 990–996.
 26. Saab S., Nieto J.M., Lewis S.K., Runyon B.A. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 4. CD004889.
 27. Salerno F., Cammà C., Enea M. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 133. № 3. P. 825–834.
 28. Peltekian K.M., Wong F., Liu P.P. et al. Cardiovascular, renal, and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in patients with cirrhosis and diuretic-resistant ascites // *Am. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 92. № 3. P. 394–399.
 29. Sersté T., Francoz C., Durand F. et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study // *J. Hepatol.* 2011. Vol. 55. № 4. P. 794–799.
 30. Rothstein M.A. Pharmacogenomics. New Jersey: Wiley, 2003.
 31. Yu A.M., Idle J.R., Herraiz T. et al. Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindolethylamine O-demethylase // *Pharmacogenetics.* 2003. Vol. 13. № 6. P. 307–319.
 32. Абдрашитов Р.Х., Петухов А.Е., Смирнов В.В. Разработка и валидация биоаналитической методики количественного определения пинолина и его метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина с целью определения активности изофермента CYP2D6 // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. Т. 14. № 1. С. 190–194.
 33. Navasa M., Fernández J., Rodés J. Bacterial infections in liver cirrhosis // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999. Vol. 31. № 7. P. 616–625.
 34. Fernández J., Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56. Suppl. 1. P. S1–12.
 35. Rosa H., Silvério A.O., Perini R.F., Arruda C.B. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. № 5. P. 1290–1293.
 36. 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.
 37. Cazzaniga M., Dionigi E., Gobbo G. et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 51. № 3. P. 475–482.
 38. Levy M.M., Dellinger R.P., Townsend S.R. et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis // *Intensive Care Med.* 2010. Vol. 36. № 2. P. 222–231.

гастроэнтерология



39. Borzio M., Salerno F., Piantoni L. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study // *Dig. Liver Dis.* 2001. Vol. 33. № 1. P. 41–48.
40. Osinusi A., Meissner E.G., Lee Y.J. *et al.* Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2013. Vol. 310. № 8. P. 804–811.
41. Runyon B.A., McHutchison J.G., Antillon M.R. *et al.* Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients // *Gastroenterology.* 1991. Vol. 100. № 6. P. 1737–1742.
42. Navasa M., Follo A., Llovet J.M. *et al.* Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis // *Gastroenterology.* 1996. Vol. 111. № 4. P. 1011–1017.
43. Fernández J., Acevedo J., Castro M. *et al.* Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study // *Hepatology.* 2012. Vol. 55. № 5. P. 1551–1561.
44. Sanyal A., Younossi Z.M., Bass N.M. *et al.* Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34. № 8. P. 853–861.
45. Tyagi P., Sharma P., Sharma B.C. *et al.* Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 23. № 3. P. 210–217.
46. Esrailian E., Pantangco E.R., Kyulo N.L. *et al.* Octreotide/ Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome // *Dig. Dis. Sci.* 2007. Vol. 52. № 3. P. 742–748.
47. Martín-Llahí M., Pépin M.N., Guevara M. *et al.* Terlipresin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 134. № 5. P. 1352–1359.
48. Merli M., Nicolini G., Angeloni S. *et al.* Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 38. № 3. P. 266–272.
49. D'Amico G., de Franchis R., Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. № 3. P. 599–612.
50. Zaman A., Becker T., Lapidus J., Benner K. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage // *Arch. Intern. Med.* 2001. Vol. 161. № 21. P. 2564–2570.
51. Merkel C., Zoli M., Siringo S. *et al.* Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. № 10. P. 2915–2920.
52. 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. 2254–2261.
53. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 43. № 1. P. 167–176.
54. Singh V., Dhungana S.P., Singh B. *et al.* Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56. № 2. P. 348–354.
55. Abraczinskas D.R., Ookubo R., Grace N.D. *et al.* Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? // *Hepatology.* 2001. Vol. 34. № 6. P. 1096–1102.
56. Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D. *et al.* Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. № 9. P. 2086–2102.
57. Boyer T.D., Haskal Z.J., American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension // *Hepatology.* 2005. Vol. 41. № 2. P. 386–400.
58. Tomikawa M., Hashizume M., Saku M. *et al.* Effectiveness of gastric devascularization and splenectomy for patients with gastric varices // *J. Am. Coll. Surg.* 2000. Vol. 191. № 5. P. 498–503.
59. Argo C.K., Balogun R.A. Blood products, volume control, and renal support in the coagulopathy of liver disease // *Clin. Liver Dis.* 2009. Vol. 13. № 1. P. 73–85.

Complications of Liver Cirrhosis. Evidence Based Treatment

I.D. Loranskaya, DM, Prof., D.A. Sychev, DM, Prof., A.I. Parusov
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Andrey Igorevich Parusov, andre_webster@mail.ru

Liver cirrhosis is the result of progressive fibrosis of the liver tissue and is the outcome of all chronic diseases of the organ. According to statistics, in the Russian Federation there has been a steady increase in the number of patients with cirrhosis of the liver, and in 2014 this level reached 104,149 people, which is 71.2 per 100 thousand population. The main consequences of liver cirrhosis are portal hypertension syndrome and hepatocellular insufficiency. Both of these syndromes lead to the development of a number of complications such as ascites, gastroesophageal varices, followed by its bleeding, hepatic encephalopathy, hepatocellular carcinoma, hepatorenal syndrome and hypersplenism. Management of patients with liver cirrhosis requires an organized and systemic approach. This article presents the main aspects of treating patients with this pathology.

Key words: liver cirrhosis, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, gastroesophageal varices