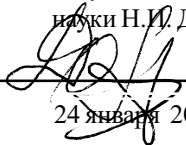


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

## МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

Заместитель начальника  
Главного управления кадровой  
политики, учебных заведений и  
науки Н.И. Доста

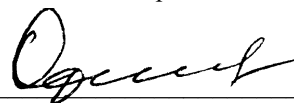


---

24 января 2000 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель  
министра здравоохранения  
В.М. Ореховский



---

24 января 2000 г.  
Регистрационный № 5-0001

## ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Минск 2000

***Учреждение-разработчик:***

Минский государственный медицинский институт

***Автор:*** Н.Н. Силивончик

***Рецензенты:*** проф. И.И. Гончарик, д-р мед. наук А.А. Ключарева

Методические рекомендации основываются в соответствии с требованиями доказательной медицины на результатах контролируемых исследований, документах международных соглашений, а также опыте лечения более 300 больных декомпенсированным циррозом печени. В рекомендациях детально описаны наиболее важные специфические осложнения цирроза печени, критерии их диагностики, стандарты лечения.

Предназначены для гастроэнтерологов, инфекционистов, эндоскопистов, хирургов, невропатологов, реаниматологов, а также студентов медицинских вузов.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения в качестве официального документа.

## ВВЕДЕНИЕ

Осложнения цирроза печени имеют большую клиническую значимость — они определяют картину заболевания, его прогноз и исход, составляют основной предмет лечения. В последние два десятилетия в гепатологии появились новые понятия, термины, критерии диагностики и системы оценки тяжести и прогноза. Подходы к лечению осложнений цирроза в значительной степени рационализированы и приведены в соответствие с современными представлениями о механизмах их развития, а также результатами контролируемых исследований. В отношении отдельных диагностических и лечебных проблем приняты соглашения, следование которым позволило заметно улучшить результаты лечения. Сложность и тяжесть патологии печени, высокая стоимость лечения и других социальных услуг диктуют необходимость исходить из требований доказательной медицины (Evidence based medicine), которые в современной медицине определяют тактику ведения пациента.

В методических рекомендациях обобщены литературные данные последних лет по диагностике и принципам лечения осложнений цирроза печени, а также 20-летний опыт работы автора, наблюдавшего свыше 300 больных декомпенсированным циррозом.

При циррозе печени имеется ряд проблем:

- кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка;
- асцит;
- портосистемная энцефалопатия;
- гепаторенальный синдром;
- портальная гипертензивная гастропатия;
- печеночный гидроторакс;
- нарушения системной гемодинамики;
- нарушения питания;
- расстройства гемостаза;
- трансформация в гепатоцеллюлярный рак.

Наибольшую значимость представляют три больших специфических осложнения — кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка, асцит и портосистемная энцефалопатия. Чаще всего осложнения развиваются в терминальной стадии, которая по общепринятой современной системе оценки тяжести цирроза печени соответствует классу тяжести С.

## *Шкала тяжести цирроза по Child-Pugh*

Параметры	Оценка		
	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	Нет	Умеренный	Выраженный
Энцефалопатия	Нет	I–II ст.	III–IV ст.
Сывороточный альбумин (г/л)	> 35	28–35	< 28
Сывороточный билирубин (мкм/л)	< 34	34–51	< 51
При первичном билиарном циррозе	< 68	68–169	> 169
Протромбиновый индекс	70	70–40	< 40
Класс А	5–6 баллов		
Класс В	7–9 баллов		
Класс С	10–15 баллов		

### **1. КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА**

По меньшей мере половина больных циррозом печени (50–70%) имеет варикозное расширение вен пищевода и желудка, которое развивается в течение 10–12 лет у 90%. У 1/3 пациентов наблюдается один или более эпизодов кровотечения вследствие разрыва варикозных вен, что является важнейшим осложнением портальной гипертензии и одной из причин смерти больных циррозом печени.

#### **1.1. Кровотечения из варикозных вен пищевода**

Среди портосистемных коллатералей наибольшую клиническую значимость имеют пищеводные в связи с их склонностью к кровотечениям. Кровотечение является драматическим осложнением с высокой летальностью — около 30%–50% больных во время первого эпизода умирают. Прогноз ухудшает имеющаяся перспектива развития рецидивов. Варикозные кровотечения ответственны за 10–15% случаев смерти больных циррозами.

Риск развития варикозного расширения появляется при превышении portoкавального градиента 12 мм рт.ст.

##### **1.1.1. Диагностика**

Пациенты с циррозом должны подвергаться эндоскопическому скринингу на предмет наличия варикозных вен. При отсутствии варикозных вен в дальнейшем частота эндоскопического исследования составляет 1 раз в два года, при наличии — ежегодно. Это обусловлено определенной динамикой развития варикозного расширения вен: установлено, что у половины больных без варикозных вен через 2 года таковые развиваются, а у 1/3 с малыми размерами вен через год отмечаются вены средней величины. Частота и степень варикозного расширения вен пропорциональны тяжести цирроза.

Если варикозные вены обнаружены, оценивается степень риска развития кровотечения и рассматривается необходимость первичной его профилактики.

Эзофагогастродуоденофиброскопия считается стандартом диагностики варикозных вен пищевода и предсказания риска кровотечения. Существует классификация варикозных вен по их размерам (The North Italian Endoscopic Club):

Степень I: единичные вены, размер которых при надавливании эндоскопом уменьшается.

Степень II: несколько вен, не сливающихся по окружности пищевода, их размер при надавливании эндоскопом не уменьшается.

Степень III: вены сливаются по всей окружности пищевода. Существуют эндоскопические признаки, которые характеризуют состояние варикозных вен пищевода и которые обозначаются общим термином «Red color signs». «Red whale marking» (красные полосы на варикозных венах) — являются тонкими, короткими, извитыми сосудами в слизистой оболочке над стволами варикозных вен: они отражают наличие интраэпителиальных каналов. «Cherry red spots» и «Haemocystic spots» («кровоянистые кисты») — образования на слизистой, внешне похожие на геморрагические пузырьки. Гистологически этим изменениям соответствуют наполненные кровью полости в эпителии пищевода, сообщающиеся с субэпителиальными капиллярами. «Red color signs», означают для пациента 2–3-кратный повышенный риск кровотечения. Точным методом определения варикозных вен и толщины их стенки является эндолюминальная сонография. Кроме того, эндосонография применима для выявления и оценки параэзофагеальных вен.

## **1.1.2. Лечение**

### ***1.1.2.1. Задачи клинициста при ведении больного с варикозными венами***

У пациентов с варикозным расширением вен пищевода решаются три принципиальные задачи:

1. Профилактика первого кровотечения.
2. Лечение острого эпизода кровотечения.
3. Профилактика повторных кровотечений.

### ***1.1.2.2. Факторы риска кровотечения***

Развитие кровотечения зависит от наличия факторов риска. Проведенные контролируемые исследования позволили установить три фактора риска первого варикозного кровотечения (The North Italian Endoscopic Club):

- размеры варикозных вен;
- наличие red color signs;
- тяжесть заболевания печени.

Тяжесть заболевания печени (класс по Child-Pugh) тесно коррелирует с размером варикозных вен и red color signs, а также ответом на лечение, включая выживание после кровотечения, шансы на его рецидив, эффект некоторых фармакологических препаратов в отношении контроля кровотечения, результатами хирургического лечения.

Риск предсказуемого кровотечения существует у около 1/3 больных, имеющих варикозные вены — это касается пациентов, имеющих комбинацию факторов. Вместе с тем значительное число больных с варикозными кровотечениями факторов риска не имеют. Наряду с упомянутыми, принимаются во внимание и другие факторы. Так, придается значение местным изменениям — эзофагиту с эрозиями вследствие кислотного рефлюкса, хотя эффективность блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминорецепторов в профилактике кровотечения не доказана. Уровень портального давления играет роль в развитии кровотечения, однако не коррелирует со степенью его риска, и у многих пациентов с высоким давлением кровотечение не развивается. Вместе с тем, раннее измерение портокавального градиента давления у больных циррозом несет прогностическую информацию в отношении риска развития кровотечения. Чаще всего кровоточат вены, локализованные на протяжении дистальных 5 см пищевода или в области гастрозофагеального перехода.

### **1.1.2.3. Прогноз при кровотечении**

Прогноз исхода первого эпизода кровотечения зависит от степени тяжести цирроза (Child-Pugh) у пациента. Неблагоприятными факторами являются:

- тяжесть кровотечения;
- асцит;
- азотемия;
- уровень билирубина сыворотки крови выше 65 мкмоль/л.

30–50% пациентов умирают во время первого эпизода кровотечения, и 1/3 из них — в первую неделю; 70% эпизодов кровотечения останавливаются спонтанно.

Риск развития повторного кровотечения у оставшихся в живых после первого эпизода кровотечения очень высок и зависит от класса тяжести цирроза: в первый год рецидив наблюдается у 28% с классом А, 48% — В, 68% — С. Пик частоты рецидивов приходится на первую неделю, и высокая опасность сохраняется до второго-третьего месяца, причем ранние рецидивы кровотечения являются наиболее грозным прогностическим признаком в отношении летального исхода. Повторных кровотечений в течение года удается избежать только 2/3 больных.

### **1.1.2.4. Клинические проявления и контроль**

Клинически значимое кровотечение характеризуется следующими признаками (Portal Hypertension. II. Proceedings of the Second Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies, Italy, 1990):

- необходимость трансфузии 2 и более единиц крови (1 единица крови = 100 мл) в течение 24 ч от нулевого времени (время поступления в стационар или время манифестации кровотечения в стационаре);
- непрерывное со времени ноль снижение систолического давления (< 100 мм рт. ст.) или колебания давления (> 20 мм рт. ст.), и/или частота пульса (> 100/мин).

Согласно Baveno II, определение недостаточности контроля за острым кровотечением в течение 6 ч основывается на следующих признаках:

- переливание четырех и более единиц крови;
- неспособность повышать систолическое давление крови на 20 мм рт.ст. от исходного или до 70 мм рт.ст. и более;

– неспособность к восстановлению частоты пульса (до значений < 100/мин или на 20/мин от исходного).

Определение недостаточности контроля за острым кровотечением после 6 ч (Baveno II):

- гематомезис;
- уменьшение систолического давления (на > 20 мм рт. ст.);
- повышение частоты пульса (на > 20/мин);
- переливание 2 и более единиц крови для повышения гематокрита (уровень > 27%) или гемоглобина > 90 г/л.

Кровотечение из варикозных вен неблагоприятно сказывается на состоянии паренхимы печени — гиповолемия, анемия приводят к уменьшению доставки кислорода к гепатоцитам. Это может спровоцировать развитие желтухи, асцита, печеночной энцефалопатии. Усиленное образование аммиака из излившейся в кишечник крови может стать причиной портосистемной энцефалопатии.

#### **1.1.2.5. Методы лечения**

Для решения задач лечения в последние 15 лет в мире используется ряд методов:

- лекарственная терапия,
- балонная томпонада:
  - зонд Sengstaken—Blakemore,
  - зонд Linton-Nachlas,
- эндоскопические методы:
  - склеротерапия,
  - облитерация,
  - лигирование,
- хирургические методы:
  - прошивание варикозных вен,
  - портосистемное шунтирование (декомпрессионные портокавальные анастомозы),
    - неселективные,
    - селективные,
  - транссекция пищевода,
  - трансплантация печени,
- трансюгулярный внутрпеченочный портосистемный шунт (TIPS).

#### **1.1.2.6. Лекарственная терапия**

Согласно консенсусу Baveno II, лекарственная терапия дает хорошие результаты при лечении портальной гипертензии и используется в трех случаях:

- профилактика первого эпизода кровотечения из варикозных вен пищевода;
- лечение острого эпизода кровотечения;
- профилактика повторных кровотечений.

Опробирован ряд лекарственных средств — вазоконстрикторы и вазодилататоры — их число превышает 50. На практике используется ряд препаратов с доказанным эффектом.

#### 1.1.2.6.1. Механизм действия фармакологических средств

Вазоконстрикторы — *вазопрессин*, неселективные  $\beta$ -блокаторы (*пропранолол*, *надолол*) — индуцируют артериальную вазоконстрикцию внутренних органов с уменьшением портального давления и кровотока. Модифицируют висцеральный кровоток у больных циррозом печени — при этом уменьшается коллатеральная циркуляция, включая варикозные вены пищевода. Селективные  $\beta$ -блокаторы менее эффективны. Вазодилататоры — *нитроглицерин* и пролонгированные нитраты (*изосорбит мононитрат* и *динитрат*) — снижают портальный кровоток и давление посредством периферической вазодилатации. *Соматостатин* является естественным полипептидом, обладающим рядом ингибиторных эффектов на желудочно-кишечный тракт. Обладает способностью уменьшать портальный кровоток путем прямого селективного эффекта на гладкую мускулатуру мезентериальных сосудов, а также опосредованно — через подавление высвобождения вазодилатирующих пептидов.

#### Фармакотерапия варикозных кровотечений

Препарат	Дозы
<i>Лечение острого кровотечения</i>	
Vasopressin	20 ед медленно в/в болюсно за 20 мин, 0,3–0,6 ед/мин при постоянном введении
Nitroglycerin	40–400 мкг/мин в/в при постоянном введении. Назначается в комбинации с вазопрессином
Somatostatin	250 мкг в/в болюсно, 250–500 мкг/ч при постоянном введении
<i>Профилактическое лечение</i>	
Propranolol	80 мг/день per os начальная доза, 320 мг/день per os максимальная доза
Nadolol	20 мг/день per os начальная доза, 240 мг/день per os максимальная доза
Isosorbide mononitrate	20 мг per os
Isosorbide dinitrate	10–20 мг per os. При переносимости доза повышается

#### 1.1.2.6.2. Профилактика первого кровотечения

При наличии риска варикозного кровотечения рассматривается вопрос о профилактическом лечении. Лекарственная терапия является основой профилактики первого кровотечения. Наиболее рекомендуемым



лекарством являются неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, которые применяются с этой целью с 1981 г., и эффективность которых установлена в 9 контролируемых исследованиях и оценена тремя мета-анализами. Пропранолол высоко эффективен и применяется в максимально переносимых дозах. Доза пропранолола, снижающая частоту сердечных сокращений на 25% через 12 ч, снижает давление в портальной системе на 30%, хотя это соотношение непостоянно.  $\beta$ -блокаторы уменьшают риск кровотечения на 45%. Пропранолол является безопасным средством — фатальные осложнения при его применении отсутствуют, а возникающие — обратимы. Применение  $\beta$ -блокаторов с профилактической целью проводится пожизненно. Противопоказаниями для  $\beta$ -блокаторов являются выраженная недостаточность кровообращения, атриовентрикулярная блокада, нарушения ритма, тяжелые обструктивные заболевания легких, психоз, инсулинзависимый сахарный диабет.

Альтернативным средством являются пролонгированные нитраты, прежде всего у пациентов с плохой переносимостью  $\beta$ -блокаторов. Используется и комбинированное лечение —  $\beta$ -блокаторы (например, надолол 40–60 мг/сут) + нитраты (изосорбида мононитрат 10–20 мг 2 раза/сут).

*Особенности фармакокинетики и фармакодинамики  $\beta$ -блокаторов при циррозе.* Существуют пациенты, которые не отвечают на  $\beta$ -блокаторы. Одной из причин этого явления считают уменьшение плотности  $\beta$ -рецепторов у больных циррозом. У пропранолола значительно выражен эффект «первого прохождения» через печень, поэтому при далеко зашедшем циррозе, при котором выведение препарата печенью замедлено, возможны непредсказуемые реакции.

#### *1.1.2.6.3. Лечение острого кровотечения*

Лечение больных с острым кровотечением из варикозных вен часто бывает интенсивным, требует немедленной госпитализации в стационар, совместных усилий гастроэнтеролога, эндоскописта, хирурга, врача интенсивной медицины и характеризуется большой стоимостью. Неотложная терапия направлена на предупреждение и/или коррекцию гемодинамических нарушений, связанных с гиповолемией и шоком. Обнаружение значимых симптомов гиповолемии (систолическое давление < 90 мм рт. ст., тахикардия > 120/мин, признаки периферической гипоперфузии) диктует необходимость ингаляции кислорода (4 л/мин), быстрых вливаний плазмы и крови. Очень важным является аспирация крови из дыхательных путей, особенно у пациентов, находящихся в бессознательном состоянии. После стабилизации гемодинамики для уточнения ситуации выполняется неотложная эндоскопия.

Необходима профилактика осложнений, которые свойственны пациентам с гастроинтестинальными кровотечениями на фоне портальной гипертензии. Наиболее значимым и типичным осложнением является портосистемная энцефалопатия, профилактика которой проводится неабсорбируемыми дисахаридами и антибиотиками в течение 5 дней.

*Лекарственная терапия является основой лечения острого кровотечения.* Может применяться как начальное лечение перед выполнением эндоскопических манипуляций (склеротерапией или лигированием). Эффективны несколько средств: вазопрессин, вазопрессин + нитроглицерин. Вазопрессин снижает портальное давление на

30%, назначается в виде внутривенных инфузий и приводит к остановке кровотечения в 60% случаев. Применение вазопрессина ассоциируется с осложнениями, обусловленными системной вазоконстрикцией и кардиотоксическим эффектом:

- коронарная вазоконстрикция с ишемией миокарда и возможным развитием инфаркта;
- уменьшение сердечного выброса;
- аритмии, особенно желудочковые, брадикардия;
- гипертензия;
- мезентериальная, церебральная ишемия, ишемия конечностей;
- ослабление почечной экскреции воды, что может быть причиной гиперволемии, гипонатриемии и усиления асцита.

Совместное применение вазопрессина и нитроглицерина оказывает положительный лечебный эффект по снижению портального давления и при этом уменьшает побочные эффекты вазопрессина на сердце и системный кровоток. Нитроглицерин применяется внутривенно, но может назначаться сублингвально (0,6 мг каждые 30 мин) и трансдермально (50 мг). Два последних способа введения не так эффективно контролируют нежелательные кардиоваскулярные эффекты вазопрессина. Комбинация вазопрессин + нитроглицерин способна контролировать кровотечения в 70% случаев.

Соматостатин также используется для купирования острого кровотечения, ему не свойственны отрицательные эффекты вазопрессина на системную гемодинамику.

#### *1.1.2.6.4. Профилактика повторных кровотечений*

Имеет большое значение в лечении больных циррозом печени. Основывается на использовании фармакологических средств, снижающих портальное давление, эндоскопических и хирургических методах. Если избрана фармакологическая терапия, то средством выбора являются неселективные  $\beta$ -блокаторы — пропранолол и надолол. Применяется в максимально переносимых дозах. Снижение портального давления умеренное. Известно 10 контролируемых исследований эффективности  $\beta$ -блокаторов для профилактики рецидивов кровотечений. Результаты хуже, чем профилактика первого эпизода кровотечения. Вместе с тем,  $\beta$ -блокаторы снижают риск рецидивов на 40% и летальность на 20%. У 20–30% больных препараты не снижают или недостоверно снижают портальное давление. Результаты лучше у больных циррозом классов А и В. Пролонгированные нитраты применяются отдельно или с  $\beta$ -блокаторами — такая комбинация более эффективна и позволяет увеличить толерантность к  $\beta$ -блокаторам.

В целом установлено, что медикаментозная терапия является наиболее простым, безопасным и дешевым способом профилактики рецидивов.

#### *1.1.2.7. Баллонная томпонада*

Является методом контроля кровотечения путем прямой компрессии варикозных вен в месте кровотечения. Имеется несколько вариантов зонда — зонд *Sengstaken-Blakemore* для пищевода, зонд *Linton-Nachlas* для желудка.

Эффективность томпады — 85–95%. Метод имеет два недостатка: 1) ограниченный период (24–36 ч) нахождения баллона в месте компрессии; 2) высокая частота осложнений, которые могут быть летальными (наиболее частое — аспирационная пневмония).

#### *1.1.2.8. Эндоскопическое лечение*

Существует несколько методов эндоскопического лечения: *склеротерапия* (используется с 1982 г.), *облитерация и лигирование* (с 1985 г.). Сущность склеротерапии заключается в томпаде, тромбировании и индукции воспалительной реакции с последующим склерозированием варикозных сосудов и использовании различных веществ-склерозантов (тетрадецилсульфат натрия, полидоканол, этаноламина олеат и др.). Облитерация производится введением в сосуд специальных веществ с немедленным их затвердеванием и чаще выполняется при варикозном расширении вен желудка. Эндоскопическое лигирование выполняется с помощью специальной насадки на эндоскоп. Использование эндоскопических методов возможно для профилактики первого кровотечения и рецидивов, лечения кровотечения, что доказано рядом контролируемых исследований. Так, эффективность склеротерапии для первичной профилактики варикозных кровотечений доказана 19 контролируемыми исследованиями. Ургентная склеротерапия является «золотым стандартом» лечения острых варикозных кровотечений.

#### *1.1.2.9. Хирургическое лечение*

Применяется для купирования кровотечения и профилактики рецидивирующих массивных кровотечений. Существует два принципиальных подхода: портальная декомпрессия и недекомпрессионные методики (пищеводная транссекция и деваскуляризация), а также трансплантация печени. Портальная декомпрессия достигается выполнением портосистемного шунтирования (различные виды селективных и неселективных декомпрессионных портокавальных анастомозов — спленоренальный и др.). Существенным недостатком портосистемного шунтирования является частое развитие печеночной энцефалопатии.

#### *1.1.2.10. TIPS*

Трансюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт (TIPS) относится к минимальным инвазивным рентгеновским процедурам. Является анастомозом бок-в-бок между ветвями печеночной и портальной вен внутри паренхимы печени, что приводит к снижению портального давления и остановке кровотечения. Применяется с 1979 г., стент-шунт (TIPSS) — с 1990 г. Выполняется как при остром кровотечении, так и для профилактики кровотечений.

К настоящему времени проведены и опубликованы результаты контролируемых сравнительных исследований различных методов купирования и профилактики варикозных кровотечений, их комбинаций, а также данные мета-анализов, которые при наличии в клинике технических возможностей позволяют в каждом конкретном случае сделать определенный выбор.

## 1.2. Кровотечения из варикозных вен желудка

Расширение вен желудка отмечается у меньшей части пациентов (20%). Является причиной 10–36% случаев острых гастроинтестинальных кровотечений у больных с портальной гипертензией.

Варикозное расширение вен желудка у больных с портальной гипертензией может наблюдаться изолированно или в сочетании с расширением вен пищевода. Вены обычно локализуются в области кардии и дна, где могут иметь вид полипов или виноградных ягод. По локализации выделяют три типа варикозных вен желудка:

I тип — вены кардиального отдела желудка, которые являются продолжением вен пищевода.

II тип — вены дна и кардиального отдела желудка в сочетании с венами в пищеводе.

III тип — вены дна и тела желудка без варикозного расширения вен в пищеводе.

В целом желудочные варикозные вены имеют меньшую склонность к кровотечениям по сравнению с пищеводными, вместе с тем фундальные вены чаще пищеводных осложняются острыми кровотечениями, которые склонны к рецидивам и отличаются тяжестью.

Четкие рекомендации по лечению варикозных вен желудка и кровотечений из них отсутствуют. При кровотечении из варикозных вен дна желудка считается обоснованным раннее хирургическое лечение. Имеются сообщения об успешном опыте неотложного эндоскопического лигирования.

## 1.3. Эктопические варикозные вены

Термин «эктопические варикозные вены» используется для патологически расширенных вен, локализующихся в регионах, исключая кардиоэзофагеальный, и являющихся потенциальной причиной кровотечений (1–5% всех варикозных кровотечений). Наряду с термином «эктопические варикозные вены» используется термин «экстраэзофагеальные варикозные вены» для всех локализаций кроме эзофагеальной. Эктопические варикозные вены могут локализоваться в различных органах:

- двенадцатиперстная кишка (17%),
- тощая и подвздошная кишка (17%),
- толстая кишка (14%),
- прямая кишка (8%),
- брюшина, чаще в области серповидной связки (9%),
- желчевыводящие пути,
- яичники,
- матка.

Наиболее высокие показатели частоты эктопических варикозных вен получаются, если больные обследуются с помощью ангиографии.

Тяжелые случаи толстокишечных кровотечений описаны у больных циррозом после хирургического лечения варикозных вен пищевода (деваскуляризация, транссекция), а также склеротерапии.

Основные методы лечения — медикаментозная терапия (соматостатин, вазопрессин), эндоскопические мероприятия (склерозирование, эмболизация), TIPS. Прогноз при кровотечениях плохой — летальность при дуоденальной локализации достигает 40%.

## **2. ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ГАСТРОПАТИЯ**

Известно, что у больных циррозом печени обычно наблюдаются изменения слизистой оболочки желудка, которые получили название «портальная гипертензивная гастропатия». Наиболее часто они отмечаются при наличии варикозных вен в пищеводе или желудке. Их сущность, взаимосвязь с портальной гипертензией и кровотечениями из верхних отделов пищеварительного тракта установлены только недавно — в последнее десятилетие. Портальная гипертензивная гастропатия является второй причиной гастроинтестинальных кровотечений у больных циррозом печени. Хотя они редко угрожают их жизни, однако могут быть причиной хронических кровопотерь. Увеличивает риск кровотечения прием нестероидных противовоспалительных средств. Частота портальной гипертензивной гастропатии — от 7% до 98%; колебания результатов зависят от подбора пациентов. Выраженность проявлений может меняться от исследования к исследованию, в процессе лечения.

### **2.1. Патогенез**

Патогенез портальной гипертензивной гастропатии заключается в дилатации и эктазии сосудов слизистой оболочки, микроциркуляторных нарушениях подслизистой с открытием артерио-венозных шунтов. Гемодинамические расстройства ассоциируются с уменьшением толщины слоя слизи на поверхности слизистой оболочки желудка.

### **2.2. Диагностика**

Эндоскопия занимает центральное место в диагностике портальной гипертензивной гастропатии. Эндоскопические признаки изменения слизистой оболочки желудка имеют две степени тяжести:

1 степень: поверхностная гиперемия слизистой оболочки сетчатого характера (мозаичная сеть белых участков с эритематозными пятнами в центре);

2 степень: множественные вишнево-красные пятна, диффузное кровотечение слизистой оболочки.

Гистологически эти повреждения характеризуются эктазией капилляров слизистой оболочки, дилатацией подслизистых вен и подслизистым отеком, нечастыми мононуклеарными инфильтратами; при этом у вен появляются морфологические черты артериализации. Подслизистые артериолы имеют утолщенные стенки с пролиферацией эндотелия и элементов адвентиция. Эти признаки не специфичны, воспаление отмечается нечасто. Суммарно комплекс изменений и определяется как портальная гипертензивная гастропатия.

### **2.3. Осложнения**

Частота острых кровотечений вследствие портальной гипертензивной гастропатии составляет 4–38% всех острых кровотечений при циррозе печени. После первого кровотечения рецидивы отмечаются очень часто —

62–75%. Показатели частоты и тяжести кровотечений при портальной гипертензивной гастропатии ниже, чем таковые при кровотечениях из варикозных вен пищевода и желудка.

#### **2.4. Лечение**

Стандарты в отношении лечения портальной гипертензивной гастропатии отсутствуют. Существует опыт применения:

- экстренного портосистемного шунтирования,
- TIPS,
- пропранолола,
- соматостатина.

Антисекреторные препараты не эффективны.

У больных циррозом велика частота пептической язвы — по данным разных авторов в 20–47 раз превышает показатель распространенности в популяции в целом.

#### **2.5. Портальная гипертензивная колопатия и энтеропатия**

У больных циррозом печени наряду с портальной гипертензивной гастропатией отмечается развитие характерных изменений толстой кишки: аноректальные/ректальные варикозные вены, ангиодисплазия, телеангиэктазии, расширение капилляров, вишнево-красные пятна, отек — портальная гипертензивная энтеро/колопатия. Колопатия регистрируется часто, однако редко сопровождается осложнениями: эктазия сосудов наблюдается у 48–52–70% больных с портальной гипертензией, а кровотечения у 0–8–19–20%.

В лечении портальной гипертензивной энтеро/колопатии, в том числе кровотечений накоплен опыт хирургического лигирования, склеротерапии, криохирургии геморраидальных вен, профилактического лечения  $\beta$ -блокаторами, TIPS.

### **3. АСЦИТ**

Асцит является важным закономерным естественным процессом в развитии и течении цирроза и свидетельствует о его декомпенсации. Это частое осложнение: в течение 10 лет после установления диагноза цирроза развивается у 50% больных.

В индустриальных странах цирроз обуславливает около 80% случаев асцита. Поэтому любой пациент с возникшим асцитом должен быть опрошен в первую очередь на наличие факторов риска цирроза печени, включая алкоголь, внутривенное введение лекарств, трансфузии, гомосексуализм, иглоукальвание, татуировки, пирсинг, семейный анамнез, наличие в прошлом желтухи или гепатита и т.п. Помогают связать асцит с циррозом кожные печеночные знаки, расширенные вены на передней брюшной стенке, а также наличие в анамнезе заболевания печени. Сочетание асцита с варикозными венами в пищеводе почти однозначно указывает на наличие цирроза.

Асцит у больных циррозом может накапливаться длительно (месяцами) или возникнуть внезапно. При внезапном начале его развитие обычно бывает чем-либо спровоцировано — алкогольным эксцессом,

кровотечением, инфекцией, тромбозом воротной или печеночных вен. При медленном развитии асцита прогноз хуже, что может быть связано с отсутствием определенного устранимого фактора. Асцит является фактором, существенно нарушающим состояние больного и определяющим прогноз. Так, из числа больных с асцитом, который поддается терапии диуретиками, только 50% переживают 2-летний срок, а из числа резистентных к медикаментозной терапии только 50% живут более 6 мес.

### **3.1. Патогенез**

Патогенез асцита при циррозе сложен и не полностью установлен. Ряд факторов признаются ответственными за его развитие: портальный блок, гипоальбуминемия, нарушения системной гемодинамики. Наибольшее значение в настоящее время придается гемодинамическим расстройствам — ведущая роль отводится нарушениям системной гемодинамики, приводящим к снижению эффективного кровотока — «теория недостаточного наполнения сосудистого русла».

### **3.2. Диагноз**

#### **3.2.1. Физикальные данные**

Перкуторно можно определить около 1500 мл жидкости. Если по флангам живота притупления нет, шанс иметь асцит составляет менее 10%. Диагноз асцита на основании физикальных данных ошибочен в 33–50% случаев. «Золотым стандартом» диагноза является ультрасонография, которая с уверенностью позволяет обнаружить уже 300 мл жидкости, а при благоприятных условиях и целенаправленном исследовании — до 100 мл. При этом можно выявить ассоциированное с асцитом скопление жидкости в полостях перикарда и плевры, получить представление о генезе асцита благодаря возможности оценить состояние печени, сосудов и выявить опухоль в брюшной полости.

#### **3.2.2. Абдоминальный парацентез**

Абдоминальный парацентез с анализом асцитической жидкости является наиболее быстрым, недорогим и эффективным методом диагностики причины асцита. Диагностический парацентез выполняется всем больным с впервые возникшим асцитом и при появлении изменений в состоянии больного.

Хотя ранее была показана высокая частота осложнений, в том числе смертельных, вследствие пункции троакаром, более свежие исследования этого не подтвердили. Парацентез считается безопасной процедурой с низкой частотой осложнений: гематома передней брюшной стенки — у 1% пациентов, тяжелые осложнения (гемоперитонеум, повреждение кишечника иглой) — менее чем у 0,001%, при том, что 71% больных циррозом печени имеют низкие показатели протромбинового времени. Коагулопатия не является противопоказанием к проведению парацентеза, за исключением случаев клинически видимых фибринолиза или ДВС. Такие случаи встречаются с частотой 1 на 1000 процедур.

### 3.2.3. Анализ асцитической жидкости

Объем исследования асцитической жидкости может быть различным. В случаях неосложненного асцита достаточно провести только скрининговые тесты:

- число клеток (в 1 мм<sup>3</sup>),
- вид клеток,
- общий белок,
- концентрация альбумина.

У 50% больных, имеющих в асцитической жидкости содержание нейтрофилов  $\geq 250/\text{мм}^3$  ( $0,25 \times 10^9/\text{л}$ ), наблюдается бактериальный рост.

Большинству больных с неосложненным асцитом первых тестов достаточно. Если их результаты отклонены от нормы, необходимы дополнительные исследования (в первую очередь для дифференциального диагноза спонтанного и вторичного бактериального перитонита):

- общий белок,
- лактатдегидрогеназа,
- глюкоза,
- цитологическое,
- культуры микобактерий.

Традиционно для определения характера асцитической жидкости используется содержание общего белка: уровень  $> 25$  г/л расценивается как признак экссудата. Вместе с тем установлено, что 19% больных циррозом и асцитом имеют высокое содержание белка, а развитие спонтанного бактериального перитонита и сильный диурез приводят к его увеличению. Наиболее информативным тестом для оценки трансудат/экссудат оказался градиент альбумина между сывороткой и асцитической жидкостью: градиент  $> 11$  г/л указывает на наличие у пациента портальной гипертензии (с достоверностью 97% и специфичностью 92%), градиент  $< 11$  г/л с достоверностью 97% позволяет отрицать портальную гипертензию.

Наиболее дорогостоящие исследования — цитологические и культуры микобактерий. Цитологическое исследование дает положительные результаты у 7% исследованных, и такие пациенты имеют в анамнезе первичный очаг злокачественного новообразования. Чувствительность бактериоскопического исследования жидкости на микобактерии составляет 0%, культур микобактерий в жидкости около 50%.

### 3.3. Лечение асцита

У больных циррозом печени с асцитом может иметь место ряд клинических ситуаций, подходы к лечению которых различные:

- умеренный асцит,
- напряженный асцит,
- рефрактерный асцит,



- синдром гипонатриемии,
- гепаторенальный синдром,
- спонтанный бактериальный перитонит.

### **3.3.1. Общие подходы к ведению больного с асцитом**

Если асцит диагностирован, пациент должен быть госпитализирован для установления диагноза, исключения спонтанного бактериального перитонита, выявления и коррекции других осложнений, обучения в отношении диеты и диуретиков, что является очень актуальным для достижения терапевтического эффекта. Далее лечение может проводиться в амбулаторных условиях, а показанием для госпитализации в последующем может стать массивный асцит или развитие осложнений. Пациенты с асцитом часто госпитализируются в стационар для уточнения диагноза, коррекции лечения, купирования осложнений.

Алкоголь с/без гепатита В или С — частые причины цирроза с асцитом. Одной из принципиально важных ступеней лечения асцита при этих формах цирроза является исключение алкоголя. В течение месяца абстиненции может наступить регрессия обратимого компонента алкогольной болезни печени. В исследованиях у части больных показана нормализация портального давления. В результате асцит может уменьшиться или может быть получен больший ответ на мочегонную терапию.

### **3.3.2. Прогноз в отношении эффективности лечения асцита**

Ряд показателей помогают прогнозировать результаты лечения:

- градиент альбумина между сывороткой крови и асцитической жидкостью: пациенты с высоким градиентом хорошо отвечают на лечение;
- базальные уровни экскреции натрия и калия с мочой: прогноз достоверно лучше при экскреции натрия  $> 10$  мэкв/100 мл, чем  $< 10$  мэкв/100 мл (у больных с асцитом экскреция натрия обычно не превышает 5 мэкв/л, а в тяжелых случаях 1 мэкв/л).

Возможные методы лечения асцита:

- ограничение приема натрия,
- постельный режим,
- прием диуретиков,
- серийные парацентезы,
- перитонеовенозный шунт,
- портосистемное шунтирование,
- TIPS,
- трансплантация печени.

Лечение пациента с асцитом, особенно диуретиками, сопряжено с риском осложнений, поэтому должно проводиться ступенчато, и на каждой ступени требуется некоторое время для получения эффекта.

### 3.3.3. Умеренный асцит

Основная задача терапии — восстановление баланса натрия. Потеря воды и изменение веса прямо связаны с балансом натрия у пациента с асцитом, ассоциированным с портальной гипертензией. В норме суточные потери натрия составляют 88 ммоль:

- 78 ммоль почечная экскреция,
- 10 ммоль непочечная экскреция.

Уменьшение асцита можно ожидать, если количество вводимого натрия будет меньше выводимого. Достичь этого можно, уменьшая потребление и/или увеличивая экскрецию натрия. Поэтому основными принципами лечения являются — последовательно:

- скрупулезное диетическое ограничение натрия (менее 2000 мг/день = 88 ммоль/день);
- увеличение натрийуреза с помощью орального приема диуретиков .

#### 3.3.3.1. Ограничение приема натрия

Натрий может быть введен с пищей или внутривенно. Врач должен знать содержание натрия в основных продуктах питания, и с учетом этого должен быть составлен суточный рацион пациента с асцитом.

*Не рекомендуются* больным с асцитом обычный хлеб, бисквит, пироги, печеные мучные изделия с содой или пекарским порошком, сыры, йогурт, мороженое, ветчина и колбасные изделия, бульоны, консервированные овощи, супы, соусы, шоколад, ирис, томатный сок, содовая вода.

*В ограниченном количестве* должны употребляться мясо, рыба, молоко, яйца.

*Рекомендуются без ограничения* в связи с низким содержанием натрия (не более 30 мг) свежие, консервированные и замороженные фрукты, бахчевые культуры, цитрусовые и ягоды, свежие и замороженные овощи за исключением шпината, сельдерея, горошка, а также сахар, мед, мармелад, сладости, перец, специи.

Снижение суточного потребления натрия до 2000 мг (88 ммоль) и ниже способствует налаживанию его баланса в организме. Более строгие ограничения натрия в пище быстрее приводят к снижению веса (в начале лечения прием натрия может быть уменьшен до 500 и даже 250 мг/день). При хорошем диурезе такое строгое ограничение приема натрия не является необходимым для большинства пациентов и может быть на уровне 1500–2000 мг/день. Часто предписываемое ограничение жидкости в настоящее время поддерживается лишь некоторыми специалистами и на самом деле необходимо только при снижении уровня сывороточного натрия < 130 ммоль/л.

Следует отметить, что значимое количество натрия больной может получить с некоторыми распространенными инфузионными растворами.

## Содержание натрия в некоторых пищевых продуктах (в 100 г)

Наименование продукта	Содержание натрия	
	мг	мэкв
Хлеб ржаной	392–610	17–27
Хлеб пшеничный	366–592	16–26
Булочные изделия	380–578	17–25
Сдобные изделия	255–437	11–19
Печенье	14–60	1–2
Молоко цельное	50	2
Сливки, сметана	31–50	1–2
Творог	41	2
Кефир	52–72	2–3
Масло сливочное несоленое	7–15	0,5
Масло сливочное соленое	600	3
Сыры твердые		
– Голландский	1100	48
– Костромской, Литовский	960	42
– Российский	820	36
Маргарин	138–176	6–8
Майонез	508–513	22
Мясо		
– Говядина	65–73	3
– Свинина	47–64	2–3
– Телятина	108–112	5
Цыплята	70–88	3–4
Индейка	90–100	4
Яйца куриные	134	6
Рыба		
– Карп	50	2
– Аргентина	100	4
– Камбала	200	9
– Хек	140	6
– Щука	40	2
– Скумбрия	100	4
Вареные колбасы	722–1057	31 – 46
Сосиски	770–891	33 – 39
Варено-копченые колбасы	1544–1764	67 - 77
Полукопченые колбасы	1458–1636	63 – 71
Сырокопченые колбасы	1748–2429	76 – 106
Сельдь атлантическая соленая	48000	208
Шпроты	635	28
Консервы овощные	540–700	23 – 30
Минеральные воды		
– Боржоми	200	9

### *Содержание натрия в некоторых инфузионных растворах*

Раствор		Содержание натрия	
Наименование	Обычный объем (мл)	мэкв	мг
Гемодез	400	94	2162
Полиглюкин	400	61,6	1417
Реополиглюкин	400	61,6	1417
Реоглюман	400	61,6	1417
Дисоль	500	55	1265
Трисоль	400	53,2	1224
Вамин	1000	100	2300
Инфезол 40	1000	40,2	925

Усугубить нарушение баланса натрия у тяжелого пациента способны и некоторые лекарственные препараты, что необходимо учитывать при их назначении.

### *Содержание натрия в некоторых лекарственных препаратах*

Название препарата	мэкв
Амоксициллин, 1 г	3,4
Ампициллин, 1 г	2,9
Бензил-пенициллин натрия, 1 г	1,6–1,7
Метронидазол, 1 г	29,4
Оксациллин, 1 г	2,5
Цефазолин, 1 г	2,2
Цефтазидим, 1 г	2,3
Цефтриаксон	3,6
Натрия гидрокарбонат, 1 г	12 (276мг)
Викалин, 1 табл.	2,4 (55 мг)
Алка-Зельцер, 1 шипучая табл.	19 (444 мг)

#### **3.3.3.2. Постельный режим**

Положительным фактором является соблюдение постельного режима. Доказано, что в вертикальном положении у человека активируется система ренин-ангиотензин-альдостерон. Горизонтальное положение способствует увеличению эффективного кровотока и усилению диуреза.

*Заметный начальный эффект общих мероприятий можно оценить только после 4-го дня лечения.* Примерно у 20% пациентов с асцитом благодаря только ограничению натрия и постельному режиму можно достичь успеха в лечении. Это больные, для которых характерно:

- впервые возникшие асцит и отеки,
- суточная экскреция натрия > 10 мэкв/л,

- нормальная клубочковая фильтрация,
- относительно нетяжелое поражение паренхимы печени,
- остро развившийся асцит,
- асцит, развившийся после употребления большого количества натрия (минеральная вода с высоким содержанием натрия, антациды, солевые слабительные).

Остальные нуждаются в медикаментозной или другой терапии.

#### 3.3.3.4. Диуретики

Решение о диуретической терапии предпринимают обычно после 4-х дней постельного режима и ограничения натрия. С помощью диуретиков решается задача увеличения суточной экскреции натрия с мочой  $> 78$  ммоль/сут. На фоне их приема больные должны соблюдать диету с ограничением натрия. При употреблении большого количества натрия даже прием диуретиков оказывается неэффективным. Существуют различные подходы к выбору диуретиков.

1. Обычный рекомендуемый начальный режим – однократный утренний прием дозы *спиронолактона* и *фуросемида*, начиная со 100 мг первого и 40 мг последнего. Такое соотношение препаратов дает возможность оптимально поддерживать нормокалиемию. Однократный прием позволяет увеличить точность выполнения назначений. Оральная доза обоих диуретиков может быть увеличена многократно, если соотношение 100 мг спиронолактона : 40 мг фуросемида не дает адекватного ответа — необходимого снижения массы тела и натрийуреза. Максимальные дозы составляют 400 мг/день спиронолактона и 160 мг/день фуросемида, хотя на практике они используются крайне редко.

2. Изолированное использование *спиронолактона* имеет сторонников — это рекомендуется у пациентов с минимальным асцитом. Начальная доза спиронолактона — 100 мг или 200 мг. Примерно 1/3 пациентов не отвечают на изолированный прием спиронолактона. Период полувыведения его составляет 5 дней, и эффект изолированного приема проявляется спустя 2 недели; в связи с этим стабильные результаты можно оценивать через 4 недели после начала лечения или увеличения дозы. При неэффективности спиронолактона больному добавляют фуросемид.

3. Изолированный прием фуросемида менее эффективен по сравнению со спиронолактоном, а по мнению некоторых гепатологов, у больных циррозом печени с асцитом — не показан. Быстрый эффект натрийуреза в начале приема препарата приводит в дальнейшем — из-за периферической вазодилатации с последующей активацией гормональных и нервных стимулов — к феномену рикошета. Особенно быстро этот эффект развивается после внутривенного введения фуросемида. Хорошая усвояемость фуросемида у пациентов с циррозом, с одной стороны, и быстрое уменьшение клубочковой фильтрации, ассоциированное с внутривенным введением фуросемида, с другой, делают оральный прием этого диуретика предпочтительным.

Определение оптимальной дозы диуретиков проводится у каждого пациента в течение некоторого времени путем ее титрования под контролем снижения веса и натрийуреза. В приеме фуросемида у больных необходимо

делать перерывы (например, принимать препарат через день), особенно при гипокалиемии. Пациенты с паренхиматозными заболеваниями почек, например, диабетической нефропатией, Ig A — нефропатией, имеют сниженную толерантность к спиронолактону и гиперкалиемию.

Диуретики длительного действия — тиазиды, этакриновая кислота — менее показаны, поскольку они действуют продолжительно, и на их фоне трудно контролировать баланс электролитов. Имеется опыт применения других диуретиков, однако они распространены гораздо меньше. Новые диуретики должны пройти испытания, прежде чем будут введены в широкое применение.

Контролируемые исследования показали, что диетические ограничения натрия и режим двойного приема диуретиков эффективны у 90% больных с асцитом. Положительный результат состоит в контроле асцита, снижении числа эпизодов госпитализации, поддержании нормокалиемии.

#### *3.3.3.4.1. Контроль при проведении терапии диуретиками*

Терапия диуретиками небезопасна. Ее конечной целью должен быть «контроль» асцита, т.е. медленное уменьшение количества асцитической жидкости без побочных эффектов. При приеме диуретиков необходимо контролировать ряд параметров:

- масса тела;
- показатели сыворотки крови:
  - креатинин,
  - натрий,
  - калий,
- нервно-психический статус.

Доза диуретиков подбирается под контролем массы тела больного. Следует проводить ежедневное взвешивание, и доза должна быть такой, чтобы потеря веса составляла 1 кг/день у пациентов с асцитом и периферическими отеками и 500–750 г/день — с одним асцитом. Такие правила имеют физиологическое обоснование: абсорбция асцитической жидкости составляет 300–500 мл/сут при спонтанном диурезе, а верхний лимит — 700–900 мл/сут. Очень обильный диурез на фоне терапии диуретиками опасен из-за возможности развития гиповолемии, последствием которой может быть почечная недостаточность, а также другие осложнения. Опасность гиповолемии меньше при наличии отеков, так как мобилизация жидкости из подкожной клетчатки приводит к наполнению кровяного русла. Потеря веса менее 300 г/день является показателем неэффективной терапии.

#### *3.3.3.4.2. Осложнения терапии диуретиками*

Диуретическая терапия у больных циррозом сопряжена с осложнениями, частота и опасность которых увеличиваются при гастро-интестинальном кровотечении, тяжелой бактериальной инфекции, портосистемной энцефалопатии, почечной недостаточности, гипонатриемии. Наиболее важные осложнения:

- портосистемная энцефалопатия,
- гипонатриемия,
- азотемия.

Осложнения цирроза печени очень часто являются следствием именно терапии диуретиками. Диуретическая терапия обуславливает 22–26% случаев портосистемной энцефалопатии, 40–49% — гипонатриемии, 20–40% — азотемии. Их развитие служит показанием для отмены диуретиков, переоценки ситуации и обсуждения следующей линии лечения. Вместе с тем частой ошибкой клиницистов при повышении уровня креатинина является увеличение дозы диуретиков.

#### **3.3.4. Напряженный асцит**

Когда живот больного вследствие асцита напряжен, это требует быстрой разгрузки для уменьшения риска осложнений — спонтанного бактериального перитонита, разрыва пупочной грыжи. Одним из методов является парацентез с эвакуацией больших объемов жидкости с последующим назначением диеты с ограничением натрия и диуретиков. Парацентезы не очень популярны из-за боязни гиповолемии, печеночной энцефалопатии, гипонатриемии, однако достаточно эффективны. Вместе с тем в последние годы отношение к лечебным парацентезам в мире изменилось — они признаны эффективным, недорогим и безопасным способом контроля асцита. Контролируемые исследования показали, что эвакуация 4 – 6 л жидкости является безопасным без последующего внутривенного введения альбумина или коллоидных растворов. Рядом контролируемых исследований показано, что парацентезы с эвакуацией больших объемов жидкости у больных циррозом с напряженным асцитом надежнее, чем терапия диуретиками, однако это не является терапией первой линии для всех пациентов с асцитом. *Пациенты с коротким анамнезом цирроза и чувствительным к диуретикам асцитом должны лечиться диуретиками, а не парацентезами. Хронические терапевтические парацентезы признаются терапией второй линии, они должны резервироваться для 10% пациентов с рефрактерным к диуретической терапии асцитом.*

У части больных эффект терапии диуретиками неудовлетворительный. При неадекватной потере массы тела собирается суточная моча и определяется экскреция натрия. Если пациент выделяет > 78 ммоль/день натрия и не теряет вес, это означает, что он не ограничивает натрия в пище и получает его более 78 ммоль/день. У такого пациента асцит не признается резистентным к диуретической терапии, ему не показана терапия второй линии. Если пациент выделяет < 78 ммоль/день натрия с мочой и не теряет вес, имеется возможность попытаться увеличить дозу диуретиков.

#### **3.3.5. Амбулаторное ведение больных с асцитом**

После выписки из стационара поддерживающее лечение больных циррозом с асцитом включает:

- ограничение натрия в пище (менее 2000 мг/день = 88 ммоль/день),
- оральные диуретики.

Обычно принимается 100–200 мг/сут спиронолактона и 40–80 мг фуросемида через день в сочетании с препаратами калия. Один раз в месяц нужно исследовать содержание калия, натрия, креатинина и функциональные печеночные тесты. В дальнейшем — при возможности — отменяют вначале фуросемид, затем спиронолактон, расширяют диету с увеличением количества натрия.

Некоторая часть больных после успешной терапии в стационаре, приведшей к ликвидации асцита, может в дальнейшем обходиться без диуретиков. Обычно это пациенты с недавно возникшей первой декомпенсацией. Однако большинство больных наряду с ограничением натрия должны принимать диуретики в индивидуальном режиме.

### **3.3.6. Рефрактерный асцит**

Рефрактерным определяют асцит при отсутствии ответа на диету с ограничением натрия и высокие дозы диуретиков, если больной не принимает ингибиторы простагландинов, например, нестероидные противовоспалительные средства. Обычно судить о рефрактерности асцита можно спустя 4 недели от начала лечения, которое проводилось по всем правилам. Недостаточность диуретической терапии может проявляться следующими симптомами:

- минимальное снижение веса при неадекватной экскреции натрия ( $< 78$  ммоль/день, несмотря на прием диуретиков),
- развитие клинически значимых осложнений диуретической терапии (портосистемная энцефалопатия, азотемия, тяжелые электролитные расстройства).

Рефрактерны к лекарственной терапии  $< 10\%$  пациентов с цирротическим асцитом. Причины развития рефрактерного асцита:

- избыточный прием натрия,
- диетические нарушения.

*Небрежные назначения:*

- неадекватные дозы диуретиков,
- гипокалиемия,
- нестероидные противовоспалительные средства,
- прогрессирование паренхиматозного заболевания печени,
- карциноматоз брюшины,
- спонтанный бактериальный перитонит,
- развитие хилезного асцита,
- развитие синдрома Budd-Chiari.

Избыточный прием натрия и неадекватная диуретическая терапия — наиболее частые причины «рефрактерного асцита», но он не рассматривается как истинно рефрактерный. Это же можно сказать и о нестероидных противовоспалительных средствах, которые подавляют синтез почечных простагландинов и могут



обусловить почечную недостаточность и задержку жидкости.

Истинно рефрактерный асцит обусловлен тяжелыми осложнениями цирроза печени. Причиной развития рефрактерного асцита может стать прогрессирование заболевания печени, в том числе вследствие развития гепатоцеллюлярной карциномы. Спонтанный бактериальный перитонит или развитие хилезного асцита вследствие разрыва расширенного лимфатического протока переводят асцит в разряд рефрактерного. К ухудшению течения асцита может привести развитие синдрома Budd-Chiari, который сопровождается болями в правом подреберье или гепатомегалией.

Выбором для пациентов, рефрактерных к рутинной терапии, могут стать серийные терапевтические парацентезы.

### ***3.3.6.1. Серийные терапевтические парацентезы***

Современные контролируемые исследования показали безопасность серийных терапевтических парацентезов, хотя существует риск гиповолемии и гемодинамических расстройств, развития почечной недостаточности, гипонатриемии. В последние годы серийные парацентезы выполняются чаще — доказана их эффективность, низкая стоимость и безопасность. 50% гепатологов Европы используют парацентез до начала диуретической терапии, при этом 50% полностью удаляют асцитическую жидкость, другие 50% считают достаточным лишь уменьшение асцита до облегчения симптомов.

*Правила выполнения лечебных парацентезов.* Парацентезы могут проводиться 1 раз в 2–3 недели. При такой тактике важно следить за балансом натрия. Концентрация натрия в асцитической жидкости эквивалентна таковой плазмы. Парацентез с извлечением 6 л жидкости приводит к потере организмом 780 ммоль натрия ( $130 \text{ мм/л} \times 6 \text{ л} = 780 \text{ ммоль}$ ), а 10 л — 1300 ммоль. С учетом суточного баланса натрия 6-литровый парацентез приводит к одномоментной потере натрия, равноценной 10-дневной, а 10-литровый — 17-дневной экскреции с мочой. У пациентов необходимо исследовать содержание натрия в моче, и при сохранении почечной экскреции натрия необходимо производить парацентезы реже. Пациенты, которым парацентезы с извлечением около 10 л жидкости проводятся чаще чем 1 раз в 2 недели, могут не ограничивать натрий в пище.

При проведении серийных парацентезов во избежание быстрого накопления жидкости следует после извлечения жидкости назначать диуретики.

Последние исследования показали, что объем плазмы уменьшается на 50% сразу после пункции, и у остальных — на протяжении последующих 6 ч. Это требует внимания к пациентам, которым пункция выполняется амбулаторно. Риск гемодинамических расстройств и осложнений ниже при наличии периферических отеков, возможно, за счет мобилизации внесосудистого натрия и жидкости.

Рядом контролируемых исследований изучена необходимость сочетать парацентез с вливаниями альбумина или коллоидных растворов. В частности, исследовано влияние парацентеза одного или в сочетании с инфузиями различных растворов (прежде всего альбумина) на переносимость процедуры, развитие осложнений, нарушения гемодинамики, состав электролитов, ренина и креатинина. В целом, если объем выпускаемой жидкости  $< 5 \text{ л}$ ,

переливать альбумин не нужно. При выпускании больших объемов жидкости инфузии альбумина могут выполняться с целью предотвращения нарушений гемодинамики, например, половину дозы в первые 2 ч после парацентеза, а остальную — в интервале между 6-м и 8-м ч. Рекомендованное ведущими гепатологами мира количество вводимого альбумина — 6–8 г на каждый литр выпущенной жидкости (!). Коллоидные растворы могут применяться, хотя эффективность их значительно ниже.

### **3.3.7. Синдром гипонатриемии**

Частота гипонатриемии (натрий сыворотки крови  $< 130$  ммоль/л) составляет — по данным International Ascites Club — 30% у пациентов с циррозом и асцитом. Она редко бывает значительной и клинически значимой. Ее частота возрастает параллельно тяжести цирроза. Помимо клинических проявлений, ассоциирующихся с низкой концентрацией сывороточного натрия, гипонатриемия негативно сказывается на качестве жизни больного, так как требует ограничения жидкости для восстановления уровня сывороточного натрия.

#### **3.3.7.1. Причины**

Гипонатриемия в части случаев возникает в результате спонтанного натрийуреза либо на фоне лечения диуретиками. Частота спонтанной гипонатриемии невелика, и она возрастает параллельно тяжести цирроза.

#### **3.3.7.2. Клинические проявления**

Гипонатриемия обычно не бывает выраженной и клинически значимой. Тяжелые, явные симптомы гипонатриемии:

- судороги,
- анорексия,
- апатия,
- сонливость,
- редко спутанность сознания, психозы.

Умеренное уменьшение концентрации натрия сопровождается клиническими симптомами, обычно свойственными печеночной энцефалопатии. Низкое содержание натрия может приводить к уменьшению диуреза и задержке жидкости. Это приобретает важное клиническое значение в ведении больных, особенно при необходимости диетических рекомендаций и назначении диуретиков.

#### **3.3.7.3. Коррекция**

Низкое содержание натрия может приводить к уменьшению диуреза и задержке жидкости. Это диктует необходимость сократить прием жидкости до 1–1,5 и даже 0,75 л/сут. Назначение поваренной соли больным циррозом печени с гипонатриемией признается ошибочным.

Тяжелая гипонатриемия у больных циррозом печени (натрий сыворотки крови  $< 120$  ммоль/л) требует восполнения натрия. При уровне натрия 110 ммоль/л и ниже даже при отсутствии клинических симптомов натрия необходимо возместить очень быстро.

### 3.3.8. Спонтанный бактериальный перитонит

Представления о спонтанном бактериальном перитоните сформировались в последние 30 лет, хотя описания случаев этого осложнения имелись и ранее. Спонтанный бактериальный перитонит определяется как инфицированный асцит при отсутствии повреждения желудочно-кишечного тракта. Это частое и тяжелое осложнение у пациентов с циррозом печени и асцитом с плохим прогнозом.

Спонтанный бактериальный перитонит больных циррозом с асцитом отмечается с частотой от 4 до 30%, преимущественно у пациентов с классом цирроза С. Наряду с инфекцией мочевыводящих путей и пневмонией является наиболее частым инфекционным заболеванием у больных циррозом печени. Показатель частоты зависит от срока наблюдения — чем он дольше, тем чаще регистрируется осложнение. Клиническое значение спонтанного бактериального перитонита велико: продолжительность жизни пациентов после его развития сокращается, так как он плохо поддается лечению, склонен к рецидивам и сопровождается риском развития почечной недостаточности. Летальность — 30–50%.

#### 3.3.8.1. Патогенез

Спонтанный бактериальный перитонит является результатом инфицирования асцитической жидкости во время эпизодов транзиторной бактериемии на фоне снижения иммунитета у больных циррозом печени. Основным резервуаром возбудителей является толстый кишечник. Бактериемия развивается при транслокации кишечной микрофлоры в лимфатическую систему и затем в системный кровоток. Способствуют инфицированию брюшины отек слизистой кишечника и повышение ее проницаемости, которые развиваются в рамках портальной гипертензии. Вероятность перитонита выше у пациентов с избыточным ростом бактерий в тонкой кишке (bacterial overgrowth), который развивается на фоне нарушений моторики кишечника. В качестве источника инфицирования принимаются во внимание также инфекция в мочевыводящих путях и легких, в маточных трубах. Определенное значение имеют инвазивные диагностические и лечебные процедуры (например, склерозирование варикозных вен пищевода). Однако риск инфицирования во время парацентеза при стерильной работе исключается.

Способствующим фактором спонтанного бактериального перитонита, свидетельствующим о низком уровне резистентности асцитической жидкости, и простым индикатором этого является низкое содержание белка. При низком уровне белка отмечается и более низкое содержание IgA и IgG, компонентов комплемента, а также снижение опсонизирующей активности. При концентрации белка < 10 г/л риск развития спонтанного бактериального перитонита возрастает в 6–10 раз. Осложнение наблюдается преимущественно у больных циррозом класса тяжести С. Повышают риск его развития также острая печеночная недостаточность, острое кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта.

#### 3.3.8.2. Возбудители

Спонтанный бактериальный перитонит в абсолютном большинстве случаев развивается под воздействием одного из возбудителей (мономикробная флора). Преобладают грамотрицательные бактерии. Наиболее часто регистрируются *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*; реже — другие стрептококки,

стафилококки. Хотя концентрация бактерий в асцитической жидкости при спонтанном бактериальном перитоните низкая, содержание гранулоцитов и цитокинов (фактора некроза опухоли и интерлейкина-6) очень высокое.

### **3.3.8.3. Клиника**

Спонтанный бактериальный перитонит может проявляться признаками, присущими перитониту вообще, но часто характерные симптомы незначительны или отсутствуют. Так, боли в животе наблюдаются только у 60% больных, напряжение передней брюшной стенки — 50%, а 50% пациентов не имеют абдоминальных признаков. У 10–33% больных спонтанный бактериальный перитонит бывает абсолютно бессимптомным. Вместе с тем некоторые симптомы могут быть им спровоцированы — лихорадка (50–80% больных), развитие и усугубление печеночной энцефалопатии (60%), артериальная гипотония (10–15%), резистентность к терапии асцита, ухудшение функции почек и общего состояния. В связи с невыраженностью клинических проявлений диагноз спонтанного бактериального перитонита не может быть установлен клинически — «клинический диагноз» в этом случае является некорректным. Поэтому при ухудшении состояния пациента, имеющего факторы риска перитонита, необходимо оценить ситуацию и обсудить необходимость абдоминального парацентеза.

### **3.3.8.4. Диагноз**

Диагностика спонтанного бактериального перитонита осуществляется на основании исследования асцитической жидкости — выявления возбудителей и/или подсчета сегментоядерных нейтрофилов. Поэтому диагностический парацентез должен выполняться у всех больных, поступающих в стационар и при появлении новых симптомов или признаков декомпенсации (боль, повышение температуры, изменение психического статуса, почечная недостаточность, ацидоз, периферический лейкоцитоз, гастроинтестинальное кровотечение).

Обнаружение  $\geq 250$  сегментоядерных нейтрофилов/ $\text{мм}^3$  ( $0,25 \times 10^9/\text{л}$ ) при отсутствии очевидного внутриабдоминального или хирургического источника инфекции является признаком спонтанного бактериального перитонита. Содержание в асцитической жидкости  $\geq 250$  клеток/ $\text{мм}^3$  как признак спонтанного бактериального перитонита характеризуется чувствительностью 84% и специфичностью 93% ( $\geq 500$  клеток/ $\text{мм}^3$  — соответственно — 80% и 97%).

Бактериологические культуры и окраска по Граму должны выполняться для верификации перитонита, однако большинство случаев дают отрицательные результаты. Концентрация возбудителей в жидкости низкая — часто 1 бактерия в 1 мл, а выделение бактерий из асцитической жидкости удается при наличии в ней более 250 нейтрофилов/ $\text{мм}^3$ . Повышают результативность исследования использование для бактериологического исследования больших объемов асцитической жидкости — 10 мл и усовершенствованных методик.

Больной с острым алкогольным гепатитом рассматривается как особый случай. Для таких пациентов характерны лихорадка, лейкоцитоз, абдоминальные боли — симптомы, которые могут маскировать спонтанный бактериальный перитонит. Притом эти больные могут его и иметь. Решающее значение имеет определение числа нейтрофилов в асцитической жидкости.

### 3.3.8.5. Варианты

Существуют больные, у которых в асцитической жидкости выявляются и повышенное содержание нейтрофилов и бактерий, и больные с одной из названных находок. На основании констелляции показателей асцитической жидкости выделяют 3 варианта спонтанного бактериального перитонита.

Выделение таких вариантов имеет практическое значение для выбора тактики ведения пациентов. При одновременном присутствии большого количества нейтрофилов и бактерий в асцитической жидкости можно говорить о классическом бактериальном перитоните. Ситуация, когда в асцитической жидкости выявляется большое количество нейтрофилов при отсутствии бактерий, с большой гарантией должна рассматриваться как спонтанный бактериальный перитонит и показание к антибактериальной терапии. Изолированные положительные культуры считаются свидетельством транзитного инфицирования асцитической жидкости, вероятность развития перитонита при этом не высока, а пациенты подлежат наблюдению с повторным — при необходимости — исследованием.

#### *Варианты спонтанного бактериального перитонита*

Вариант	Нейтрофилы Число/мм <sup>3</sup>	Культуры	Тактика ведения
Классический спонтанный бактериальный перитонит	≥250	+	Лечение
Стерильный нейтрофильный асцит	≥ 250	–	Лечение
Мономикробный безнейтрофильный асцит	< 250	+	Наблюдение

В реальных клинических ситуациях число нейтрофилов в асцитической жидкости является наиболее доступным диагностическим критерием спонтанного бактериального перитонита.

### 3.3.8.6. Лечение

У пациента с асцитом, у которого в асцитической жидкости выявлено по крайней мере  $\geq 250$  нейтрофилов/мм<sup>3</sup> ( $0,25 \times 10^9/\text{л}$ ), а также при одновременных положительных культурах следует считать доказанным наличие спонтанного бактериального перитонита, и ему должно быть назначено эмпирическое лечение. Некоторые исследователи считают необходимым начинать лечение при числе нейтрофилов  $\geq 500/\text{мм}^3$ ; при значениях в пределах  $250\text{--}500/\text{мм}^3$  оценить клиническую ситуацию и проводить антибактериальную терапию при наличии дополнительных симптомов.

В лечении спонтанного бактериального перитонита не используют массивные парацентезы, интраабдоминальные промывания и введения через дренаж антибиотиков, так как последние хорошо проникают в асцитическую жидкость из крови. Лечение проводят антибиотиками широкого спектра действия до получения результатов анализа чувствительности к антибиотикам. Рекомендации в отношении выбора антибиотиков постоянно меняются. В настоящее время используются:

- парентеральное введение цефалоспоринов 3-го поколения *цефотаксима* по 2,0 2 раза в сутки (и даже каждые 4, 6 или 8 ч) в течение 5–7–14 дней — эффективность достигает 78–95% (оптимальный выбор);
- короткий (5 дней) курс внутривенного введения *цефтриаксона* (2,0 1 раза в сутки) — эффективность 95%;
- пероральное применение *цефтриаксона* по 1,0 2 раза в сутки;
- комбинация *ампициллина/тобрамицина* с *цефотаксимом* — эффективность 95%;
- сочетание 1,0 *амокциллина* и 0,2 *клавулановой кислоты* каждые 6 ч в течение 14 дней — эффективность — 85%;
- оральный прием *офлоксацина* (у пациентов, не имеющих рвоты или других препятствий для орального приема — например, бессознательное состояние).

Возможно параллельное включение альбумина, которое преследует цель увеличение объема плазмы и в итоге предотвращение почечной недостаточности.

Через 2 дня после начала лечения антибиотиками рядом авторов рекомендуется контрольная пункция для оценки эффективности терапии — при отсутствии эффекта (оценивается по снижению числа лейкоцитов в жидкости) — смены антибиотика. Когда становится известна чувствительность флоры, выбор антибиотиков корректируется.

### **3.3.8.7. Прогноз**

Прогноз при спонтанном бактериальном перитоните плохой, хотя полученные знания в этой области и достижения антибактериальной терапии в 90-е гг. позволили снизить смертность с 90% до 30–40%. Основные причины смерти:

- гастроинтестинальные кровотечения,
- печеночная недостаточность,
- гепаторенальный синдром.

Наиболее часто — 30–40% — больные спонтанным бактериальным перитонитом умирают от почечной недостаточности на фоне гепато-ренального синдрома, имеющей гемодинамический генез — как следствие активации систем вазоконстрикторов. При циррозе со спонтанным бактериальным перитонитом имеется комбинация циркуляторных нарушений — с одной стороны, свойственных циррозу и им обусловленных, с другой — наблюдающихся при септическом синдроме и связанных с инфекцией.

### **3.3.8.8. Профилактика**

Рецидивы спонтанного бактериального перитонита развиваются часто — у 43% больных в течение 6 мес., 69% — 1 г, 74% — 2-х лет после первого эпизода. Предупреждение рецидивов состоит в удалении асцитической жидкости с помощью диуретиков и парацентезов. Факторы риска рецидивов:

- концентрация белка в асцитической жидкости < 10 г/л,
- протромбиновый индекс < 45%.

Контролируемые исследования показали, что при наличии упомянутых факторов следует проводить профилактическое лечение антибиотиками. Профилактическая антибактериальная терапия проводится в группах

высокого риска и направлена на селективную интестинальную деконтаминацию:

- оральный прием *норфлоксацина* в дозе 400 мг 1–2 раза в день,
- прием *ципрофлоксацина* 1 раз в неделю в дозе 750 мг,
- 5 доз *триметоприма/сульфаметоксазола* в неделю.

Проведенный анализ стоимости длительного профилактического лечения антибиотиками показал очень высокую эффективность такой тактики у больных циррозом с асцитом, имеющих высокий риск спонтанного бактериального перитонита.

*Долговременная вторичная профилактика перитонита с помощью антибиотиков общепризнана, мнения относительно первичной профилактики противоречивы.* Отрицательным последствием орального приема антибиотиков является угроза повышенной контаминации кишечника резистентными к норфлоксацину грамотрицательными бактериями и стафилококками.

### **3.3.8.9. Дифференциальный диагноз с вторичным бактериальным перитонитом**

Вторичный бактериальный перитонит, т.е. инфицирование асцитической жидкости за счет интраабдоминальных хирургических источников, встречается гораздо реже спонтанного и может маскироваться под него. Симптомы, которые могли бы помочь, если пациент не подвергался хирургическому лечению, отсутствуют. Наоборот, начальные результаты анализа асцитической жидкости и лечения сходны. Более детальные характеристики асцитической жидкости при вторичном перитоните, обусловленном перфорацией, следующие:

- число нейтрофильных лейкоцитов большое (обычно многие тысячи),
- большое количество микроорганизмов при окраске по Граму и получении культур,
- два или три из следующих критериев — в асцитической жидкости общий белок  $> 1$  г/л, лактатдегидрогеназа выше верхней границы для сыворотки крови, глюкоза  $< 0,5$  г/л.

Эти критерии чувствительны у 100% и специфичны у 45% больных с перфорацией. При неперфоративном перитоните чувствительность критериев составляет 50%.

## **4. ПЕЧЕНОЧНЫЙ ГИДРОТОРАКС**

Типичным для больных циррозом с асцитом, особенно рефрактерным, является правосторонний гидроторакс — у 10%. В ряде случаев жидкость может накапливаться быстро и в большом объеме. Печеночный гидроторакс является важной диагностической и терапевтической проблемой, которая может усугублять прогноз и исход цирроза. Больные циррозом печени и гидротораксом относятся преимущественно к группе с декомпенсированным циррозом (класс С).

### **4.1. Патогенез**

Доказано, что причиной массивного скопления жидкости в плевральной полости является транслокация асцитической жидкости через дефекты в диафрагме, в том числе вследствие разрывов грыж в правой части диафрагмы, где имеются участки с малым количеством мышечных волокон. Отрицательное внутригрудное

давление способствует переходу асцитической жидкости в плевральную полость. В редких случаях гидроторакс может определяться слева.

5% пациентов с заболеванием печени и асцитом имеют легкое или умеренное скопление жидкости в плевральной полости, которое может наблюдаться и без анатомических дефектов диафрагмы и обусловлено пропотеванием жидкости. Обычно это больные с асцитом и генерализованными отеками. В таких случаях отмечается моно- или билатеральное скопление жидкости, чаще правостороннее.

Жидкость является трансудатом с низким содержанием белка.

#### **4.2. Диагностика**

Особой диагностической и терапевтической проблемой является печеночный гидроторакс без асцита. Такая ситуация возможна при больших дефектах диафрагмы и/или малом объеме асцита.

Пункция плевральной полости производится с целью уточнения характера жидкости (трансудат) и проведения дифференциального диагноза с туберкулезом, раком.

#### **4.3. Лечение**

Лечение печеночного гидроторакса проще, чем асцита. Мероприятия направлены в первую очередь на борьбу с асцитом — ограничение употребления натрия и прием диуретиков. В некоторых случаях проводится торакоцентез.

При рефрактерном гидротораксе выполняются повторные торакоцентезы, которые малоэффективны и более травматичны, чем парацентезы. Имеются сообщения о перитонеовенозном шунтировании, плевровенозном шунтировании, облитерации плевральной полости (плевродез) инстилляциями тетрациклина или припудриванием тальком, портосистемном шунтировании, в том числе TIPS, торакотомии или торакоскопии с закрытием диафрагмального дефекта.

### **5. ПОРТСИСТЕМНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**

Портосистемная (печеночная) энцефалопатия — синдромокомплекс потенциально обратимых психических и неврологических проявлений на фоне имеющегося заболевания печени. Когда нарушения сознания достигают тяжелой степени, синдром приобретает имя печеночной комы.

Портосистемная энцефалопатия у больных циррозом печени является самостоятельной и очень распространенной проблемой — отмечается у 50–70% больных, включая случаи, когда отклонения определяются только психометрическими тестами. Хирургическое портосистемное шунтирование и TIPS нередко осложняются энцефалопатией. Причем, если до недавнего времени ее лечение считалось делом исключительно клиники, то в последние годы сложилось мнение о значительном числе больных циррозом печени, имеющих латентную портосистемную энцефалопатию и нуждающихся в постоянной коррекции, которая должна проводиться преимущественно в амбулаторных условиях.



## 5.1. Патогенез

У больных циррозом печени основным механизмом энцефалопатии служит не цирроз сам по себе как причина печеночно-клеточной недостаточности, а портосистемное шунтирование — отсюда термин «портосистемная энцефалопатия». Термины «портосистемная энцефалопатия» и «печеночная энцефалопатия» при циррозе печени используются как синонимы. Вместе с тем на фоне цирроза может возникать резкое уменьшение массы функционирующих гепатоцитов (например, эпизод острого алкогольного гепатита, острого вирусного гепатита, лекарственного гепатита) с явлениями печеночно-клеточной недостаточности, которая может осложниться печеночной энцефалопатией.

Патогенез печеночной энцефалопатии при циррозе недостаточно ясен. Предполагается роль некоторых метаболитов или процессов в центральной нервной системе:

- азотистые токсины желудочно-кишечного тракта (аммиак, меркаптаны, фенолы, короткоцепочечные жирные кислоты);
- субстанции, подобные гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) и бензодиазепинам;
- ложные нейротрансмиттеры;
- избыток отложений марганца в головном мозге;
- дефицит цинка;
- повреждение гематоэнцефалического барьера;
- нарушение энергетического метаболизма.

Хотя ни одна из теорий удовлетворительно не объясняет механизмы развития портосистемной энцефалопатии, они рационализируют подходы к ее лечению.

## 5.2. Клиника и диагноз

Синдром печеночной энцефалопатии состоит из нескольких компонентов:

- расстройства психики (сознания, интеллекта, личности);
- нервно-мышечные симптомы (в том числе астериксис);
- отклонения психометрических тестов;
- изменения ЭЭГ;
- повышенный уровень аммиака;
- печеночный запах;
- гипервентиляция.

### 5.2.1. Описание некоторых проявлений

#### 5.2.1.1. Астериксис

Наиболее характерным симптомом и почти визитной карточкой печеночной энцефалопатии является *астериксис (хлопающий тремор)*. Определяется как «неспособность удерживать положение» и характеризуется

неритмичными ассимметричными провалами при определенном положении конечностей, головы или позвоночника. Легче всего он выявляется, если больного просят вытянуть руки перед собой с разогнутыми в дорсальном направлении кистями. Больной с астериксисом, находясь в таком положении, после нескольких секунд делает серию быстрых, произвольных сгибательно-разгибательных движений в запястьях. Когда эти движения быстро повторяются, это выглядит так, как будто кисть хлопает — отсюда термин «хлопающий тремор».

### **5.2.1.2. Психометрические тесты**

#### **«ТЕСТ СВЯЗЫВАНИЯ ЧИСЕЛ»**

Психометрические тесты являются общепринятыми в практической медицине для диагностики печеночной энцефалопатии, особенно латентной. Предложен ряд тестов: почерк больного, рисование фигур, «тест связывания чисел», «тест линий» и др. Чаще используется «тест связывания чисел», результаты тестирования оцениваются по времени выполнения задания (в норме  $\leq 30$  с).

### **5.2.2. Градация печеночной энцефалопатии**

Клиническая картина печеночной энцефалопатии находится в широком диапазоне — от трудно уловимых отклонений, определяемых только психометрическими тестами, до глубокой комы. Градация основана прежде всего на оценке ментального статуса.

#### **5.2.2.1. Латентная (субклиническая) портосистемная энцефалопатия**

Начальная степень печеночной энцефалопатии имеет очень мало проявлений и определяется терминами «латентная» или «субклиническая». Латентная печеночная энцефалопатия является наиболее частым осложнением цирроза печени — у 30–84% больных; вариабельность результатов связана с различиями в определении понятия, способами диагностики и индивидуальными особенностями пациентов. Больные циррозом печени с латентной энцефалопатией представляют важную категорию для своевременного наблюдения и лечения с целью профилактики ее прогрессирования. Латентная портосистемная энцефалопатия должна выявляться активно врачом у каждого пациента, страдающего циррозом печени.

Диагностические критерии латентной печеночной энцефалопатии:

- наличие заболевания печени,
- выявление провоцирующих факторов,
- психометрические тесты.

#### **5.2.2.2. Манифестная (явная) печеночная энцефалопатия**

Портосистемная энцефалопатия I–IV степени характеризуется выраженными клиническими симптомами, легко распознается и называется «манифестной» или «явной». Является специфическим большим осложнением цирроза печени с плохим прогнозом. Отмечается у 26% больных циррозом печени в течение 5 лет после установления диагноза. Тяжелая энцефалопатия (III–IV степени) определяется как острая, требует интенсивного стационарного лечения. Энцефалопатия I–II степени является умеренной, протекает обычно хронически и может лечиться амбулаторно.

Диагностика манифестной печеночной энцефалопатии обычно не вызывает затруднений, если больной хорошо обследован, у него имеется установленное заболевание печени, а врач наблюдает пациента достаточно продолжительное время.

*Диагностические критерии манифестной печеночной энцефалопатии:*

- наличие в анамнезе или во время наблюдения заболевания печени;
- выявление провоцирующих факторов;
- нарушения психического статуса;
- нейро-мышечные симптомы, особенно астериксис;
- аммиак крови;
- электроэнцефалография (имеет меньшее значение и мало доступна гастроэнтерологической клинике, а тем более поликлиникам).

### *Градации печеночной энцефалопатии*

Степень	Уровень сознания	Личность и интеллект	Неврологические симптомы	ЭЭГ
0	Нормальный	Нормальные	Нормальные	Норма
Субклиническая	Нормальный	Нормальные	Отклонения только психометрических тестов	Норма
I	Нарушение ритма сна и бодрствования	Ухудшение памяти, снижение внимания, возбуждение, тревога	Астериксис, тремор, апраксия, нарушение координации, изменение почерка	Трифазные волны (5 циклов в секунду)
II	Летаргия, медленные ответы	Дезориентация во времени, амнезия, неадекватное поведение	Астериксис, дизартрия, пониженные рефлексы	Трифазные волны (5 циклов в секунду)
III	Сомноленция вплоть до ступора	Дезориентация в месте, агрессивное поведение	Астериксис, пониженные рефлексы, патологические рефлексы, мышечная ригидность	Трифазные волны (5 циклов в секунду)
IV	Кома	Отсутствуют	Децеребрация	Дельта-активность

Ни один из симптомов не является специфическим и решающим. Важную роль играет исключение других причин психических и неврологических расстройств — метаболических, токсических, сосудистых. Большое значение для выявления печеночной энцефалопатии имеет установление основного диагноза хронического заболевания печени, его характера и тяжести. *Печеночная энцефалопатия может быть заподозрена, если у пациента, имеющего хроническое заболевание печени, развились психоневрологические расстройства.*

В целом, для портосистемной энцефалопатии характерны ряд положений:

- все симптомы и признаки потенциально, а иногда очень быстро, обратимы;
- клиническая картина широко варьирует от дня ко дню, от случая к случаю;
- макроскопические и достоверные микроскопические изменения мозга отсутствуют.

### **5.3. Течение**

Печеночная энцефалопатия при циррозе печени может протекать хронически и в виде острых эпизодов. Для хронического течения свойственна нерезкая выраженность клинических проявлений I–II степени. Наоборот, острые эпизоды характеризуются выраженными симптомами III–IV степени, обычно развиваются под влиянием провоцирующих факторов, реже — спонтанно.

Большинство случаев портосистемной энцефалопатии обратимы, поддаются лечению. Некоторые пациенты имеют прогрессирующие тяжелые синдромы — деменцию, спастические паразезы, церебральную дегенерацию, экстрапирамидные двигательные расстройства, ассоциированные со структурными изменениями нервной системы.

### **5.4. Факторы, провоцирующие печеночную энцефалопатию**

Существенную помощь в распознавании портосистемной энцефалопатии может оказать выявление провоцирующих факторов. У больных циррозом печени они, как правило, способствуют появлению энцефалопатии (70–80% случаев), хотя у части пациентов ее эпизоды могут наступать спонтанно. Устранение провоцирующих факторов составляет один из принципов лечения.

### **5.5. Лечение**

Проводится по нескольким направлениям в соответствии с основными представлениями о патогенезе печеночной энцефалопатии:

- уменьшение продукции и всасывания аммиака;
- увеличение метаболизма аммиака в тканях;
- уменьшение продукции ложных нейротрансмиттеров;
- блокада ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов.

Лечение включает:

- устранение провоцирующих факторов;
- диетические мероприятия;
- медикаментозные средства.

## *Факторы, провоцирующие печеночную энцефалопатию*

<b>Факторы</b>	<b>Механизмы</b>
Нагрузка пищевым белком Запор Желудочно-кишечные Кровотечения Инфекции Переливание крови Азотемия Гипокалиемия	Повышенная продукция аммиака
Системный алкалоз	Повышенная диффузия аммиака через гематоэнцефалический барьер
Дегидратация: – ограничение жидкости – диуретический эффект – избыточный парацентез – диарея Артериальная гипотензия: – кровотечение; – периферическая сосудистая дилатация; – артериальная гипоксемия; – анемия	Уменьшение метаболизма токсинов вследствие гипоксии печени
Прием бензодиазепинов	Активация центральных ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов
Прием других психотропных лекарств	Присоединение эффекта депрессии центральной нервной системы
Портосистемное шунтирование: – спонтанное – хирургическое	Уменьшение печеночного метаболизма вследствие шунтирования портальной крови
Прогрессирование повреждения паренхимы печени: – развитие гепатомы – присоединение острого гепатита (вирусного, алкогольного, лекарственного)	Уменьшение печеночного метаболизма токсинов вследствие снижения функциональных резервов печени

### **5.5.1. Устранение провоцирующих факторов**

Провоцирующие факторы встречаются в 70–80% случаев, и для предупреждения прогрессирования и ликвидации портосистемной энцефалопатии очень важно, а иногда лишь достаточно их устранить.

### 5.5.2. Диета

Диетические мероприятия направлены на уменьшение продукции аммиака и других токсинов в кишечнике. *Главный принцип диетического питания — сокращение употребления пищевого белка.*

В острых тяжелых случаях пищевой белок ограничивается до 40 и даже 20 г/сут. Находящиеся в бессознательном состоянии пациенты должны получать концентрированные растворы глюкозы, им необходимо обеспечить поступление в сутки 2000 ккал. Применяются инфузионные растворы с богатым содержанием разветвленных аминокислот (лейцин, изолейцин, валин). После выхода из острой фазы количество белка постепенно повышается на 10 г/сут каждые 3–5 дней до появления признаков нарушения толерантности к белку (желательно до физиологической нормы — 1–1,5 г/кг массы тела). Предпочтение следует отдавать растительному белку: это связано с особенностями аминокислотного спектра различных белков и ролью пищевых волокон. Так, наибольшей аммониегенной способностью обладает кровь, затем мясо, молоко и, наконец, растительная пища. Благоприятный эффект растительного белка связывают прежде всего с богатым содержанием в нем разветвленных аминокислот, а также низким количеством метионина. Пищевые волокна же способствуют увеличению массы стула, ускорению кишечного транзита, уменьшению рН кала. При ограничении белка должна поддерживаться необходимая энергетическая ценность пищи. Это осуществляется за счет жиров и углеводов. Врач должен знать содержание белка в основных продуктах питания. С учетом правил дозирования белка при портосистемной энцефалопатии для удобства пользования приведены данные о количестве определенного продукта, содержащего 10 г белка.

Все типы овощей и фруктов, за исключением бобовых культур, содержат сравнительно мало белка — не более 2–3%, так что порция в 200 г редко обеспечивает поступление более 5 г белка.

Практически без ограничения могут употребляться следующие продукты:

- сливочное масло, маргарин, растительное масло, сливки;
- сахар, глюкоза, мармелад, джем, мед;
- низкобелковые хлеб, бисквит, макароны;
- сладости, фруктовые соки и напитки.

*Диета с минимальным содержанием белка (10 г/сут):* включает свежие, замороженные или консервированные фрукты и фруктовые соки, чай, кофе, сахар, рис, масло, мармелад, низкобелковые хлеб и бисквит или пирог, овощной прозрачный суп, свежие или печеные овощи, печеный картофель.

*Диета с содержанием белка 20 г/сут:* содержит предыдущий набор продуктов + 200 мл молока + 15 г мяса/рыбы/сыра.

*Диета с содержанием белка 40 г/сут:* содержит — помимо набора продуктов с минимальным количеством белка — 200 мл молока, 25 г мяса/рыбы/сыра, 1 яйцо, обычный хлеб, макароны, сливки, сливочное масло, джем.

*Диета с содержанием белка 60 г/сут:* допускает прием 75 г мяса.

## Содержание белка в основных продуктах питания

10 г белка содержится в:			
300 мл	молока	50 г	телятины
300 г	йогурта	45–50 г	говядины
75 г	творога	45 г	курицы
360 г	сметаны	50 г	индейки
1430 г	масла	50–60 г	свинины
45 г	голландского сыра	35–50 г	окорока
45 г	российского сыра	40–45 г	сырокопченной колбасы
34 г	литовского сыра	90–60 г	вареной колбасы
40 г	пошехонского сыра	100 г	сарделек
60 г	сельди	75 г	сосисок
60 г	трески	80 г	овсяной крупы
60 г	камбалы	135 г	риса
50 г	сардин	140 г	ржаного хлеба
90 г	макарон	120 г	пшеничного хлеба
45 г	фасоли	45 г	пшеничной крупы

Долгосрочное ограничение белка в питании не применяется, так как его дефицит приводит к повышению катаболизма эндогенных белков и повышению в крови азотсодержащих продуктов. У части больных достичь физиологического уровня белка в пище не удастся, так как вследствие снижения толерантности к белку это сопровождается возобновлением симптомов портосистемной энцефалопатии. Белковая интолерантность определяется на основании ухудшения клинических данных и результатов выполнения психометрических тестов. Таким пациентам к питанию целесообразно добавлять пищевые добавки с аминокислотами с разветвленной боковой цепью, которые обеспечивают положительный азотистый баланс, не приводя к энцефалопатии. Дозы аминокислот подбирают индивидуально — в среднем 0,25 г/кг массы тела в день.

### 5.5.3. Лекарственная терапия

Медикаментозная терапия портосистемной энцефалопатии базируется на основных гипотезах ее патогенеза. Предложено и используется большое количество лекарственных препаратов, эффективность которых различна и не одинаково доказана контролируруемыми исследованиями. Поэтому реальный арсенал применяемых в клинической практике лекарственных средств невелик.

#### 5.5.3.1. Препараты, уменьшающие образование аммиака

##### 5.5.3.1.1. Неабсорбируемые дисахариды

*Лактулоза* (бета-галактозидофруктоза) и *лактитол* (бета-гадактозидосорбитол) являются синтетическими дисахаридами и используются в клинической практике — соответственно — с 1966 и 1982 гг. Будучи принятыми

внутри, они не подвергаются гидролизу кишечными ферментами человека (вследствие отсутствия таковых) и не всасываются. Их применение направлено на сокращение продукции аммиака и уменьшение его всасывания в кишечнике, что достигается благодаря следующим эффектам:

- в тонкой кишке — увеличение осмотических свойств содержимого тонкой кишки и ускорение кишечного транзита (усиление удаления пищевых и эндогенных субстратов аммиака);

- в толстой кишке — бактериальная ферментация дисахаридов с продукцией органических кислот и снижением рН (подавление роста кишечных аммиакпродуцирующих бактерий, что уменьшает продукцию аммиака, изменение соотношения  $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$  в сторону ионизированного  $\text{NH}_4^+$  — это уменьшает абсорбцию аммиака и увеличивает поступление его из крови в просвет кишки).

Препараты практически не имеют побочных явлений (за исключением диареи). Являются главным средством для профилактики печеночной энцефалопатии, лечения латентной и манифестных форм.

Препараты лактулозы — Lactulose sirup, Duphalak, Portalak, Lactofalk — имеют вид сиропа. Лактитол имеет вид кристаллического порошка.

Дозы подбираются индивидуально: суточная доза титруется до получения мягкого стула от 2 до 3 раз в сутки с кислой реакцией ( $\text{pH} < 6,0$ ). Для большинства пациентов в сутки требуется от 30 до 60 мл сиропа лактулозы, в некоторых случаях — до 120 мл. У тяжелых больных препарат может вводиться через зонд в двенадцатиперстную кишку, а также в клизмах (клизмы выполняются 2 раза в день — 300 мл сиропа растворяют в 700 мл воды).

#### 5.5.3.1.2. Антибиотики

Эффект антибиотиков связан с подавлением бактерий, продуцирующих аммиак и другие токсины. *Neomycin* применяется с 50-х гг. и считается «золотым стандартом» антибиотика, используемого с этой целью. Вместе с тем, из-за свойственных ему ото- и нефротоксичности, которые приходится принимать во внимание даже при незначительной всасываемости (1–3%), используется редко и кратковременно — в течение 6–8 дней при лечении острых эпизодов портосистемной энцефалопатии. Вводится через рот или назогастральный зонд. Чаще используются другие антибактериальные препараты — *Metronidasole* 800 мг/сут, *Vancomycin* 0,6–2,0 сут, *Rifaximin* (неабсорбируемое производное рифампицина) 1200 мг/сут — обычно в течение 5–10 дней.

#### 5.5.3.1.3. Комбинации неабсорбируемых дисахаридов и антибиотиков

Применяются при рефрактерной печеночной энцефалопатии. Такое сочетание допустимо, так как лактулоза метаболизируется популяцией бактерий, резистентных к антибиотикам.

#### 5.5.3.2. Препараты, повышающие метаболизм аммиака в тканях

Для повышения утилизации аммиака в тканях (печень, мышцы, головной мозг) используются вещества, усиливающие инкорпорацию его в мочевины и глютамин и являющиеся субстратами цикла мочевины. Таковыми являются так называемые «снижающие аммиак» аминокислоты, опыт применения которых насчитывает уже около 25 лет.:



Препараты *L-Ornithine-L-aspartate* (Непа-merz, Hepatil), *Ornithine — $\alpha$ -ketoglutarate* (Ornithine, Ornicetil).

Вводятся внутривенно — 20–40,0 в сутки или внутрь 9–18,0 в сутки в течение 2-х недель. Для профилактики портосистемной энцефалопатии применяются длительно (например, 6 мес.) по 9,0 в сутки.

#### **5.5.3.3. Ингибиторы ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов**

Применение ингибиторов ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов основано на представлении о роли веществ, подобных бензодиазепинам, которые у больного циррозом циркулируют в системном кровотоке, взаимодействуют с ГАМК-бензодиазепиновыми рецепторами головного мозга и являются важным фактором патогенеза портосистемной энцефалопатии. Ингибитор рецепторов *Flumazenil* (препарат Anexate) вводится обычно внутривенно для купирования острых тяжелых эпизодов портосистемной энцефалопатии как компонент интенсивной терапии. Начальная доза составляет 0,3 мг, затем титруется по 0,1 мг через 60 с, не превышая суммарную дозу 2 мг. Применение препарата особенно оправдано у тех пациентов, у которых портосистемная энцефалопатия спровоцирована приемом бензодиазепинов.

#### **5.5.3.4. Разветвленные аминокислоты**

Применение аминокислот с разветвленной боковой цепью основано на гипотезе о роли в генезе портосистемной энцефалопатии нарушения соотношения их и ароматических аминокислот в сторону преобладания последних, что является причиной продукции ложных нейротрансмиттеров. Введение разветвленных аминокислот оказывается эффективным в уменьшении проявлений портосистемной энцефалопатии. Разветвленные аминокислоты вводятся обычно внутривенно — препараты *Аминостерил N-Непа* 5% и 8% и другие. Внутрь принимаются в виде пищевых добавок, особенно при нарушении толерантности к белку для поддержания азотистого баланса.

На практике необходимо различать лечение острых эпизодов и хронической портосистемной энцефалопатии.

#### **5.5.4. Лечение острого эпизода портосистемной энцефалопатии**

Тяжелый острый эпизод печеночной энцефалопатии требует неотложной помощи:

1. Устранение провоцирующих факторов:

- удаление крови из кишечника,
- отмена диуретиков,
- восстановление баланса воды и электролитов,
- лечение инфекции,
- диета с ограничением белка (до 20 г/сут),
- отмена седативных средств и др.

2. Лекарственная терапия:

- неабсорбируемые дисахариды
- или/и антибиотики.

Если пациент может принимать препараты через рот (в противном случае используют назогастральный катетор), лактулозу дают каждые 2 ч по 20,0–30,0 до появления первого жидкого стула. Далее доза подбирается с таким расчетом, чтобы 2 раза в сутки (до 4-х раз) был мягкий стул. В качестве альтернативы 20,0–30,0 лактулозы может быть добавлено в воду и выполнена высокая клизма.

### **5.5.5. Лечение хронической портосистемной энцефалопатии**

Основная задача лечения — контроль и предупреждение развития острых эпизодов.

#### **1. Оптимизация метаболической ситуации.**

Наибольшее значение придается питанию больных циррозом печени. Здесь важно соблюсти золотую середину между достаточным питанием и зависящим от пищи усилением портосистемной энцефалопатии: во избежание ее прогрессирования количество белка должно ограничиваться, однако быть достаточным для сохранения азотистого баланса и предотвращения катаболических процессов. Согласно рекомендациям European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (1997) поступление белка должна быть на уровне 1–1,5 г/кг массы тела в сутки. Минимальная граница — 50 г/сут — не должна преступаться. Предпочтение должно отдаваться растительному белку. Дополнительно могут применяться пищевые добавки разветвленных аминокислот.

2. Терапией выбора является долговременный прием неабсорбируемых дисахаридов (доза индивидуальная — критерием эффективности служит мягкий стул 2 – 3 раза в сутки).

3. Уменьшение до возможного минимума дозы диуретиков.

4. Отказ от седативных средств.

Подобную тактику применяют и при латентной портосистемной энцефалопатии. Это позволяет улучшить показатели психометрических тестов и дает непосредственные практические результаты, так как улучшает интеллектуальные возможности больного, например, способность вождения автомобиля.

### **5.6. Профилактика**

Профилактика развития портосистемной энцефалопатии является важным условием поддержания качества жизни больных циррозом печени.

#### **1. Предотвращение воздействия провоцирующих факторов:**

- агрессивная терапия мочегонными,
- прием бензодиазепинов и других психотропных средств,
- запоры,
- переливание крови,
- дегидратация,
- гипокалиемия,
- избыточное потребление белка с пищей и др.

#### **2. Предупреждение прогрессирования повреждения паренхимы печени:**

- алкоголь,

- лекарства,
  - вирусы.
3. Прием лактулозы.
  4. Прием орнитина аспартата, орнитина  $\alpha$ -кетоглутарата.
  5. Пищевые добавки с разветвленными аминокислотами.

## 6. ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Термин «гепаторенальный синдром» ранее использовался при любых сочетанных поражениях печени и почек. В настоящее время смысл его уточнен. Гепаторенальный синдром — функциональная острая почечная недостаточность у больных с выраженным нарушением функции печени. Характеризуется тяжелым нарушением функции почек, обусловленным повышением резистентности почечных сосудов. У пациентов, имеющих асцит, в 18% случаев гепаторенальный синдром развивается в течение 1 г. и у 39% — в течение 5 лет. В целом гепаторенальный синдром наблюдается у 40% больных циррозом с асцитом в ходе естественного течения заболевания.

### 6.1. Провоцирующие факторы

Синдром развивается при декомпенсации болезни печени, плохой компенсации асцита, после нарушений гемодинамики. У части больных гепаторенальный синдром может быть связан с гастроинтестинальным кровотечением, приемом нестероидных противовоспалительных средств или нефротоксичных агентов, гиповолемией, прогрессирующей печеночной недостаточностью, чрезмерной терапией диуретиками.

### 6.2. Диагностика

Гепаторенальный синдром проявляется:

- азотемией,
- олигурией,
- гипонатриемией,
- снижением экскреции натрия,
- отсутствием изменений в осадке мочи,
- системной гипотензией,
- выраженными нарушениями гемодинамики.

На практике о гепаторенальном синдроме говорят при суточном диурезе менее 100 мл и быстром нарастании азотемии.

Выделяют два варианта гепаторенального синдрома:

I тип — быстро прогрессирующее снижение почечной функции (удвоение содержания креатинина до уровня выше 0,208 ммоль/л или сокращение клубочковой фильтрации на 50% до уровня ниже 20 мл/мин в течение 2-х недель).

II тип — стабильный, не прогрессирующий.

### **6.3. Лечение**

Для лечения гепаторенального синдрома предлагались и предлагаются различные методы, однако эффективность их, за исключением трансплантации печени, низкая. Основные принципы лечения составляют:

- уточнение диагноза — исключение других причин острой почечной недостаточности;
- «не вреди» — исключение дополнительных отягощающих факторов, например, нефротоксичных лекарств, нестероидных противовоспалительных средств;
- ограничение натрия и жидкости;
- коррекция кислотно-щелочного равновесия;
- коррекция тяжелой анемии;
- лечение энцефалопатии.

Стандарты фармакотерапии отсутствуют. Рекомендуются вазодилататоры (фентоламин, простагландины, ацетилхолин). Существует опыт внутривенных инфузий допамина в дозе 2 мкг/кг/мин, направленных на регуляцию почечной гемодинамики, следствием чего являются ренальная вазодилатация, повышение ренального кровотока и клубочковой фильтрации.

### **6.4. Прогноз**

Гепаторенальный синдром обозначает плохой прогноз и обычно фатальный исход (летальность > 95%), так как результаты лечения неудовлетворительные, за исключением трансплантации печени. Как причина смерти при циррозе печени, гепаторенальный синдром отмечается в 16,6% случаев и находится на первом месте при хирургических вмешательствах у больных циррозом.