

## **Руководство по ведению асцита у пациентов с циррозом печени**

К.М. Moor, Королевский медицинский университет, Лондон, Великобритания  
G.P. Aithal, Королевский госпиталь при медицинском университете, Ноттингем, Великобритания Gut 2006; 55:1-12

Асцит – одно из значимых осложнений цирроза, возникает у 50% пациентов за 10-летний период от постановки диагноза. Развитие асцита считают важным неблагоприятным прогностическим признаком прогрессии цирроза, так как он связан с 50% смертностью в течение двух лет. Асцит у большинства (75%) пациентов обусловлен циррозом, у остальных – злокачественным новообразованием (10%), сердечной недостаточностью (3%), туберкулезом (2%), панкреатитом (1%) и другими редкими причинами. Фактическая распространенность и частота возникновения цирроза печени и его осложнений в Великобритании не известна. Смертность от цирроза увеличилась с 6 на 100 тыс. населения в 1993 г. до 12,7 на 100 тыс. в 2000 г. Около 4% общей популяции имеют нарушенную функцию печени или заболевание печени, у 10-20% из них с тремя наиболее частыми хроническими болезнями печени (неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, хронический гепатит С) развивается цирроз в течение 10-20 лет. С ростом распространенности алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени в течение следующих нескольких лет ожидается значительное повышение медико-социальной значимости болезней печени наравне с неизбежным увеличением частоты цирроза. За последние годы клинические руководства по цирротическому асциту претерпели множество изменений. Эти руководства основаны на накопленных литературных данных, результатах рандомизированных контролируемых исследований, проспективных и ретроспективных исследований, систематических обзорах, а также отчетах экспертных комитетов. Качество представленной информации можно оценить по уровню доказательства (1-5) и классу рекомендаций (A-D) согласно Оксфордскому центру медицины, основанной на доказательствах (Oxford Centre of Evidence-based Medicine Levels of Evidence, 2001).

### **Определения**

Использованные в руководстве термины определены Международным клубом асцита (International Ascites Club; V. Arroyo et al., 1996).

### **Неосложненный асцит**

Асцит, который не инфицирован и не сопровождается развитием гепаторенального синдрома. Степени асцита можно представить так.

- 1 степень (легкая), асцит определяется только при ультразвуковом обследовании;
- 2 степень (средняя), асцит вызывает умеренное симметричное растяжение живота;
- 3 степень (тяжелая), асцит вызывает выраженное растяжение живота.

### **Рефрактерный асцит**

Асцит, который не может быть устранен, или ранний рецидив которого не может быть адекватно предотвращен лечением. Включает две различные подгруппы.

- Асцит, резистентный к диуретикам: асцит, рефрактерный к диете с ограничением натрия и интенсивной терапии диуретиками (спиронолактон 400 мг/день, фуросемид 160 мг/день в течение не менее 1 недели; диета с ограничением поваренной соли менее 5,2 г/день).
- Асцит, не контролируемый диуретиками: асцит, рефрактерный к терапии из-за развития вызванных диуретиками осложнений, которые препятствуют применению эффективных дозировок диуретиков.

## Патогенез формирования асцита

В патогенез формирования асцита вовлечены два ключевых фактора: задержка натрия и воды и портальная (синусоидальная) гипертензия.

### Роль портальной гипертензии

Портальная гипертензия повышает гидростатическое давление в синусоидах печени и способствует транссудации жидкости в брюшную полость. У пациентов с пресинусоидальной портальной гипертензией, но без цирроза асцит развивается редко. Так, асцит не развивается у пациентов с изолированной хронической внепеченочной портальной окклюзией или нецирротической портальной гипертензией (врожденный фиброз печени). Напротив, острый тромбоз печеночных вен, вызывающий постсинусоидальную портальную гипертензию, обычно сопровождается асцитом. Портальная гипертензия возникает как следствие структурных изменений в печени при циррозе и увеличенного органного кровотока. Прогрессирующее отложение коллагена и образование узелков повреждают нормальную сосудистую архитектуру печени и повышает сопротивление портальному току крови. Синусоиды становятся менее растяжимыми из-за накопления коллагена в пространстве Диссе.

Синусоидальные эндотелиальные клетки образуют мембрану с множеством пор, почти полностью проницаемую для макромолекул, включая белки плазмы. Размер пор внутренних капилляров в 50-100 раз меньше, чем печеночных синусоидов, следовательно, градиент транссинусоидального онкотического давления в печени почти нулевой, в то время как в печеночной циркуляции он равняется 0,8-0,9 (80-90% от максимального). Такой высокий градиент онкотического давления минимизирует влияние любых изменений концентрации альбумина плазмы на трансмикроваскулярный обмен жидкостью. Старая концепция, согласно которой асцит формируется вследствие снижения онкотического давления, ошибочна, и концентрации альбумина плазмы оказывают очень незначительное воздействие на скорость формирования асцита.

Таким образом, решающим патогенетическим фактором развития асцита считают портальную гипертензию – асцит редко развивается у пациентов с портальным венозным градиентом < 12 мм рт. ст. Напротив, портокавальное шунтирование с целью снижения портального давления часто приводит к разрешению асцита.

### Патофизиология задержки воды и натрия

Одним из ключевых звеньев патогенеза почечной дисфункции и задержки натрия при циррозе признана системная вазодилатация, которая вызывает снижение эффективного объема артериальной крови и гипердинамическую циркуляцию. Механизмы, ответственные за эти изменения, не известны, но могут включать увеличение синтеза эндотелием оксида азота, простаглицлина, а также изменения плазменных концентраций глюкагона и субстанции P.

Гемодинамические сдвиги изменяются с положением тела. Исследования Bernadі и соавт. выявили выраженные постуральные колебания секреции натрийуретического пептида и системной гемодинамики. Показано, что в положении лежа увеличиваются сердечный выброс и вазодилатация.

Развитие почечной вазоконстрикции у пациентов с циррозом частично представляет собой гомеостатический ответ (повышение симпатической активности почек и ренин-ангиотензиновой системы) для поддержания артериального давления при системной вазодилатации. Сниженный почечный кровоток снижает скорость клубочковой фильтрации и, следовательно, доставку и фракционную секрецию натрия. Цирроз сопровождается

повышенной реабсорбцией натрия в проксимальных и дистальных канальцах, на что влияет также увеличение концентрации циркулирующего альдостерона. Тем не менее часть пациентов с асцитом имеет нормальные плазменные концентрации альдостерона; это позволяет предположить, что реабсорбция натрия в дистальных канальцах может быть связана с увеличением чувствительности почек к альдостерону или другими нераскрытыми механизмами.

При компенсированном циррозе задержка натрия может возникать в отсутствие вазодилатации и гиповолемии. Синусоидальная портальная гипертензия может снижать почечный кровоток, не сопровождаясь гемодинамическими изменениями системной циркуляции, вследствие так называемого гепаторенального рефлекса. Кроме системной вазодилатации, в нарушения обмена натрия при циррозе вносят вклад тяжесть поражения печени и степень портальной гипертензии.

## Диагностика

### Начальные обследования

Поиск причины асцита по данным анамнеза и физикального осмотра, как правило, не вызывает трудностей, однако необходимо исключить другие возможные причины. Так, пациент с алкоголизмом не обязательно имеет алкогольную болезнь печени. Обязательные обследования при поступлении пациента включают определение в асцитической жидкости альбумина или общего белка, нейтрофилов, активности амилазы, бактериологическое исследование. При подозрении на злокачественное новообразование проводят цитологическое исследование асцитической жидкости. Кроме того, используют ультразвуковое исследование органов брюшной полости (печень, поджелудочная железа, лимфатические узлы); наличие спленомегалии говорит в пользу портальной гипертензии.

### Абдоминальный парацентез

Обычное место для парацентеза находится примерно на 15 см латеральнее пупка в левом или правом нижнем квадранте живота, при этом необходимо избегать повреждения увеличенных печени и селезенки, нижней и верхней наджелудочных артерий (проходят непосредственно латеральнее пупка в направлении середины паховой связки). Для диагностических целей отбирают 10-20 мл асцитической жидкости (лучше использовать шприц с иглой синего или зеленого цвета). Инокулируют две колбы для гемокультуры и одну пробирку с ЭДТА (антикоагулянт – этилендиаминтетрауксусная кислота). Осложнения парацентеза возникают у 1% пациентов (абдоминальные гематомы), редко серьезные. Частота тяжелых осложнений, таких как гемоперитонеум или перфорация кишки, находится на уровне менее 1 на 1 тыс. процедур. Парацентез не противопоказан пациентам с нарушенным профилем свертываемости крови. У большинства больных циррозом с наличием асцита увеличено протромбиновое время и присутствует тромбоцитопения. Данных в пользу применения свежзамороженной плазмы перед парацентезом нет. При наличии тяжелой тромбоцитопении ( $< 40 \times 10^{12}/л$ ) большинство экспертов рекомендуют введение тромбоцитарной массы для снижения риска кровотечения.

- Перед проведением диагностического или терапевтического парацентеза рекомендуется получить информированное согласие пациента (уровень доказательств 5, класс рекомендаций D).

### Исследование асцитической жидкости

### Подсчет нейтрофилов и культуральное исследование

Всем пациентам проводят скрининг на развитие спонтанного бактериального перитонита (СБП), который встречается у 15% госпитализируемых пациентов с циррозом и асцитом. Содержание нейтрофилов  $> 250$  клеток/мм<sup>3</sup> ( $0,25 \times 10^9$ /л) является критерием СБП при отсутствии перфораций или воспаления органов брюшной полости. Содержание эритроцитов при цирротическом асците обычно не превышает 1 тыс. клеток/мм<sup>3</sup>; геморрагический асцит ( $> 50$  тыс. клеток/мм<sup>3</sup>) определяется у 2% пациентов с циррозом, из которых треть больных имеют гепатоцеллюлярный рак. У половины пациентов с геморрагическим асцитом причину его установить не удается.

При исследовании асцитической жидкости окраску по Граму не применяют из-за низкой диагностической ценности. Чувствительность мазков на микобактерии очень низка, в то время как чувствительность культурального исследования асцитической жидкости составляет 50%. В многих исследованиях установлено, что немедленный посев асцитической жидкости на гемокультуру позволяет идентифицировать микроорганизм в 72-90% случаев СБП; транспортировка транссудата в стерильном контейнере в лабораторию снижает этот показатель до 40%.

### Белок и активность амилазы асцитической жидкости

Раньше асцит разделяли на экссудативный и транссудативный при концентрации белка  $>25$  г/л и  $<25$  г/л соответственно. Целью такого разделения была помощь в идентификации причины асцита, так как считали, что злокачественное образование вызывает экссудативный, а цирроз – транссудативный асцит. Такой подход часто приводит к диагностическим ошибкам. Например, концентрацию белка асцитической жидкости  $>25$  г/л имеют около трети больных с кардиальным асцитом, и наоборот, при неосложненном циррозе и туберкулезном асците концентрация асцитического белка может быть низкой.

В диагностике асцита высокую диагностическую ценность (точность 97%) имеет сывороточно-асцитический альбуминовый градиент (SA-AG), представляющий собой разницу между концентрацией альбумина в сыворотке и асцитической жидкости (таблица). Активность амилазы асцитической жидкости определяют при подозрении на патологию поджелудочной железы; высокие показатели являются диагностическим критерием панкреатического асцита.

### Цитология асцитической жидкости

При диагностике асцита, обусловленного злокачественным новообразованием, точность цитологического исследования составляет 60-90% и повышается при анализе большого количества (несколько сотен мл) асцитической жидкости с применением техники концентрации. Перед выполнением парацентеза врач должен обсудить с цитологическим отделением требования для проведения анализа. Следует помнить, что цитология асцитической жидкости не является исследованием выбора для диагностики первичного гепатоцеллюлярного рака.

- При первичном анализе асцитической жидкости предпочтительно использовать сывороточно-асцитический альбуминовый градиент вместо асцитического белка (2b; B).
- При клиническом подозрении на панкреатит определяют активность асцитической амилазы (4; C).
- Посев асцитической жидкости на гемокультуру проводят непосредственно у постели больного. Проводят микроскопическое и бактериологические исследования, определяют содержание нейтрофилов (2a; B).

### Лечение

### Постельный режим

У пациентов с циррозом и асцитом переход в вертикальное положение сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы, снижением скорости клубочковой фильтрации и экскреции натрия, а также сниженным ответом на диуретики. Указанные эффекты становятся еще более выраженными при умеренной физической нагрузке. Можно предположить, что лечение диуретиками должно проводиться при постельном режиме. Тем не менее в клинических исследованиях не были показаны повышение эффективности диуреза при постельном режиме и сокращение сроков госпитализации. Так как строгий постельный режим может приводить к мышечной атрофии и другим осложнениям, он обычно не рекомендован для ведения пациентов с неосложненным асцитом.

- Постельный режим НЕ рекомендован при лечении асцита (5; D).

### Ограничение соли в рационе

Ограничение соли в рационе само по себе может создавать отрицательный баланс натрия у 10% пациентов. Ограничение натрия сопровождалось меньшей потребностью в диуретиках, более быстрым разрешением асцита и меньшими сроками госпитализации. В прошлом соль ограничивали до 22-50 ммоль/сут. Такая диета может привести к нарушению белкового обмена и подобным нарушениям и сегодня не рекомендуется. Большинство диет, применяемых в Великобритании, содержат около 150 ммоль натрия в день, из которых 15% поступает при досаливании пищи и 70% из промышленно обработанных пищевых продуктов. Соль в рационе следует ограничивать до примерно 90 ммоль/сут (5,2 г), что можно достичь, не досаливая пищу и не употребляя готовые продукты. Пациентам и их родственникам могут быть полезными специальные диетологические бюллетени и рекомендации. Некоторые лекарственные препараты, особенно в форме шипучих таблеток, могут иметь высокое содержание натрия. Антибиотики для внутривенного введения, как правило, содержат 2,1-3,6 ммоль натрия на грамм, за исключением ципрофлоксацина (30 ммоль натрия в 200 мл раствора для внутривенного введения). Хотя в целом у пациентов с асцитом лучше избегать введения жидкостей, содержащих натрий, есть случаи, например развитие гепаторенального синдрома или почечная недостаточность с тяжелой гипонатриемией, когда может быть показано восполнение объема жидкости кристаллоидами или коллоидами. У пациентов с развивающимся гепаторенальным синдромом International Ascites Club рекомендует введение физиологического раствора натрия хлорида.

- Поваренная соль должна быть ограничена до 90 ммоль (5,2 г) в день. Исключается досаливание пищи (2b; B).

### Роль ограничения воды

На сегодня нет исследований, которые показали бы положительное или отрицательное влияние ограничения воды на разрешение асцита. Большинство экспертов считают, что у пациентов с неосложненным асцитом роль ограничения воды отсутствует. Несмотря на это, во многих центрах диета с ограничением воды у пациентов с асцитом и гипонатриемией стала стандартном клинической практики. В этом вопросе существует много противоречий, и лучший подход пока не найден. Как правило, гепатологи лечат таких больных со строгим ограничением воды. С точки зрения патогенеза гипонатриемии, такое лечение является алогичным и может ухудшить тяжесть эффективной центральной гиповолемии, которая запускает неосмотическую секрецию антидиуретического гормона (АДГ). Еще большее повышение концентрации циркулирующего АДГ ведет к дальнейшему снижению почечной

функции. Нарушенный клиренс свободной воды имеют 25-60% пациентов с цирротическим асцитом, у них часто развивается спонтанная гипонатриемия. Имеются данные в поддержку применения селективных антагонистов вазопрессиновых рецепторов 2 типа для лечения дилуциональной гипонатриемии, однако влияние такого подхода на общую выживаемость и смертность не установлено. Важно избегать тяжелой гипонатриемии у пациентов, ожидающих трансплантации печени, так как она может повысить риск миелинолизиса мозга при восполнении жидкости во время хирургического вмешательства.

Ведение гипонатриемии у пациентов, получающих диуретики

Натрий сыворотки  $\geq 126$  ммоль/л

Пациентам с асцитом и натрием сыворотки  $\geq 126$  ммоль/л не следует ограничивать употребление жидкости. Терапия диуретиками может быть безопасно продолжена при условии, что почечная функция во время лечения не ухудшается или ухудшается незначительно.

Натрий сыворотки  $\leq 126$  ммоль/л

Существует два мнения относительно ведения пациентов с умеренной гипонатриемией (натрий сыворотки 121-125 ммоль/л). Согласно международному консенсусу экспертов, назначение диуретиков должно быть продолжено. Тем не менее доказательных данных в пользу какого-либо подхода нет, что нужно учитывать при принятии решения. По мнению авторов, диуретики следует отменить при снижении натрия сыворотки  $\leq 125$  ммоль/л. Все эксперты едины в рекомендации отмены диуретиков при снижении этого показателя  $\leq 120$  ммоль/л. При значительном повышении сывороточного креатинина или при его концентрации  $>150$  мкмоль/л рекомендуется введение жидкости. Гелофузин, гемацель и 4,5% раствор альбумина имеют физиологическую концентрацию хлорида натрия (154 ммоль/л). Это может усугубить задержку натрия, однако нужно помнить, что лучше асцит с нормальной почечной функцией, чем развитие потенциально необратимой почечной недостаточности. Ограничение жидкости назначают пациентам с клинической эволемией и тяжелой гипонатриемией, которые имеют сниженный клиренс свободной воды и нормальный сывороточный креатинин и не получают в данный момент диуретики.

Диуретики

Диуретики остаются средством лечения асцита, начиная с 1940 г., когда они были впервые синтезированы. За последние годы было оценено много различных диуретиков. В клинической практике в Великобритании применяют в основном спиронолактон, фуросемид и буметанид.

Спиронолактон

Спиронолактон – антагонист альдостерона, действует главным образом в дистальных канальцах, увеличивая натрийурез и сохраняя калий. Спиронолактон является препаратом выбора для начального лечения цирротического асцита. Начальную дозу 100 мг/сут можно постепенно увеличивать до 400 мг для достижения адекватного натрийуреза. Диуретический эффект развивается через 3-5 дней после начала терапии. В контролируемых исследованиях показано, что лечение спиронолактоном обеспечивает лучший натрийурез по сравнению с петлевыми диуретиками (фуросемид). Наиболее частые эффекты спиронолактона у пациентов с цирротическим асцитом возникают из-за антиандрогенной активности препарата: снижение либидо, импотенция и гинекомастия у мужчин, неправильный менструальный цикл у женщин (хотя менструации у большинства женщин с

асцитом отсутствуют вообще). Гинекомастию можно значительно уменьшить назначением гидрофильных производных калия канреноата, однако препарат не доступен во многих странах. С этой же целью применяют тамоксифен в дозе 20 мг 2 раза в день. Гиперкалиемия – серьезное осложнение, часто лимитирующее использование спиронолактона в лечении асцита.

- Натрий сыворотки 126-135 ммоль/л, нормальный креатинин сыворотки. Продолжать лечение диуретиками под контролем электролитов. Не ограничивать употребление жидкости.
- Натрий сыворотки 121-125 ммоль/л, нормальный креатинин сыворотки. Международное мнение – продолжать диуретическую терапию; мнение авторов – отменить диуретики или продолжить лечение с более тщательным наблюдением пациента.
- Натрий сыворотки 121-125 ммоль/л, креатинин сыворотки повышен (>150 ммоль/л, или >120 ммоль/л и продолжает повышаться). Отменить диуретики и восполнить объем жидкости.
- Натрий сыворотки  $\leq$  120 ммоль/л. Отменить диуретики. Ведение таких пациентов сложное и противоречивое. По мнению авторов, большинству пациентов показано замещение объема жидкости коллоидами (гемацель, гелофузин, волювен) или физиологическим раствором, избегая при этом повышения натрия сыворотки >12 ммоль/л за 24 ч (5; D).

#### Фуросемид

Фуросемид – петлевой диуретик, вызывающий у здоровых людей выраженный натрийурез и диурез. Обычно применяют в дополнение к спиронолактону, так как препарат малоэффективен в монотерапии при циррозе. Начальная доза фуросемида 40 мг/сут, затем ее обычно повышают каждые 2-3 дня, не превышая 160 мг/сут. Назначение высоких доз фуросемида сопровождается тяжелыми электролитными расстройствами и метаболическим алкалозом.

Одновременное назначение фуросемида и спиронолактона повышает натрийуретический эффект.

#### Другие диуретики

Амилорид действует на дистальные каналцы и стимулирует диурез у 80% пациентов в дозах 15-30 мг/сут. Препарат менее эффективен по сравнению со спиронолактоном и канреноатом калия. Буметанид по действию и эффективности подобен фуросемиду.

#### Диуретическая терапия

Обычно при лечении асцита используют «осторожный ступенчатый подход», начиная с умеренного ограничения соли в рационе одновременно с повышением дозы спиронолактона. Если монотерапия спиронолактоном 400 мг/сут не эффективна, добавляют фуросемид. У пациентов с тяжелыми отеками нет необходимости замедлять скорость ежедневной потери веса. Как только отеки исчезают, но асцит остается, скорость потери веса не должна превышать 0,5 кг в день. Избыточный диурез сопровождается истощением внутрисосудистого объема (25%), что приводит к почечной недостаточности, печеночной энцефалопатии (26%) и гипонатриемии (28%).

Рефрактерный асцит имеют около 10% с цирротическим асцитом. У пациентов, не отвечающих на лечение, необходимо тщательно собрать лекарственный анамнез. Важно удостовериться, что пациенты не получают препараты с высоким содержанием натрия или препараты, ингибирующие экскрецию натрия и воды (например, нестероидные противовоспалительные препараты). Соблюдение диеты с ограничением натрия проверяют

измерением экскреции натрия с мочой. Если натрий мочи превышает рекомендованный прием натрия, пациент не будет отвечать на лечение.

- Лечение первой линии при асците – монотерапия спиронолактоном с повышением дозы от 100 мг/сут до 400 мг/сут.
- Если монотерапия спиронолактоном не приводит к разрешению асцита, добавляют фуросемид в дозе до 160 мг/сут с обязательным биохимическим и клиническим контролем (1а; А).

#### Терапевтический парацентез

У пациентов с тяжелым или рефрактерным асцитом лечение обычно начинают с повторных парацентезов с выведением больших объемов жидкости и замещением коллоидами. В многочисленных контролируемых клинических исследованиях было подтверждено, что такой подход безопасен и позволяет достичь быстрого эффекта. Так, повторный объемный парацентез (4-6 л/сут) с инфузией альбумина (8 г/л выведенной асцитической жидкости) был более эффективен, сопровождался меньшим количеством осложнений и более короткими сроками госпитализации по сравнению с терапией диуретиками. Тотальный парацентез безопаснее повторного, если после процедуры проводится замещение объема жидкости. Если парацентез проводить без заместительных инфузий, может развиваться циркуляторная дисфункция с почечной недостаточностью и нарушением электролитного баланса. После парацентеза асцит рецидивирует у большинства (93%) пациентов, если не была возобновлена диуретическая терапия (при назначении спиронолактона – только у 18%). Продолжение лечения диуретиками после парацентеза (обычно в пределах 1-2 дней) не повышает риск циркуляторной дисфункции.

#### Гемодинамические изменения после проведения парацентеза

Тотальный парацентез сопровождается значительными гемодинамическими эффектами. Мнение о том, что объемный тотальный парацентез (>10 л) приводит к циркуляторному коллапсу, ошибочно. Выведение больших объемов асцитической жидкости (в среднем более 10 л за 2-4 ч) вызывает выраженное снижение внутрибрюшного давления и давления в нижней полой вене, а в итоге – снижение давления в правом предсердии и увеличении сердечного выброса. Описанные гемодинамические изменения максимальны в течение трех часов. Заклинное давление в легочных капиллярах снижается на протяжении шести часов и продолжает падать, если не применять замещение коллоидами. Артериальное давление снижается в среднем на 8 мм рт. ст. Тяжесть циркуляторной дисфункции после парацентеза обратно коррелирует с выживаемостью пациента. Имеются единичные случаи развития тяжелой гипотензии после парацентеза у пациентов с тяжелой патологией печени.

#### Возмещение составных компонентов плазмы после парацентеза

В одном из исследований, в котором оценивали гемодинамический и нейрогуморальный ответ у 12 пациентов после проведения однократного тотального парацентеза <5 л, был сделан вывод о безопасности такого лечения, достаточной для того, чтобы не использовать раствор альбумина. International Ascites Club на основании консенсуса экспертов рекомендует введение синтетических плазмозамещающих растворов при объеме выведенной жидкости менее 5 л. Плазмозамещение следует использовать во всех случаях объемного парацентеза (>5 л). Повторный парацентез с или без введения альбумина изучали у пациентов с напряженным асцитом. У пациентов, которым не вводили альбумин, была значительно выше частота почечной недостаточности, резкого падения уровней натрия сыворотки и выраженной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.



Ведется дискуссия о том, чем необходимо восполнять объем плазмы – растворами альбумина или синтетическими плазмозаместителями. Метаанализ небольших рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших декстран 70, гемацель и гелофузин с альбумином, показал, что эти плазмозаместители эффективно предупреждают гипонатриемию и почечную недостаточность. Тем не менее использование искусственных плазмозамещающих препаратов ассоциируется со значительно большей активацией РААС. В целом применение альбумина более эффективно в профилактике гипонатриемии по сравнению с другими плазмозаместителями. В недавнем исследовании Mogaеu и соавт. установлено, что назначение альбумина после парацентеза уменьшает частоту осложнений со стороны печени; средняя стоимость 30-дневного периода госпитализации была значительно ниже (на 50%) по сравнению с использованием искусственных плазмозаместителей. До проведения специально спланированных сравнительных исследований альбумин остается плазмозаместителем выбора при проведении объемного (>5 л) парацентеза. Альбумин (в виде 20% или 25% раствора) вводят после завершения парацентеза >5 л в дозе 8 г альбумина/л извлеченной асцитической жидкости.

#### Проведение парацентеза

Парацентез проводят в условиях строгой стерильности. Канюля должна иметь множество боковых отверстий, в ином случае ее конец блокируется стенкой кишки. Прокол обычно выполняют в левом (предпочтительно) или правом нижнем квадранте живота, используя Z-технику. Кожа прокалывается перпендикулярно, затем игла косо проникает в подкожную ткань, после чего пунктируется брюшная полость с положением иглы перпендикулярно брюшной стенке. Это позволяет получить ломанный путь иглы после ее извлечения. Асцитическая жидкость извлекается полностью (до сухости) за одну процедуру как можно быстрее (в течение 1-4 ч), производя канюлей осторожные движения или при необходимости поворачивая пациента на бок. По мнению авторов, не следует оставлять дренажную трубку на ночь. Если после парацентеза вытекает остаточная жидкость и/или вокруг места тренажа наложен шов, пациент должен лежать на противоположной стороне в течение двух часов.

- Терапевтический парацентез – лечение первой линии для пациентов с объемным или рефрактерным асцитом (1a; A).
- После парацентеза <5 л неосложненного асцита проводят плазмозамещение синтетическими плазмозаместителями, при этом введение альбумина не требуется (2b; B).
- Объемный парацентез лучше проводить одной манипуляцией с плазмозамещением сразу после окончания парацентеза; предпочтительно введение 8 г альбумина / л выведенной асцитической жидкости (например, 100 мл 20% альбумина / 3 л асцитической жидкости) (1b; A).

#### Трансъюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование (TIPS)

Так как повышенное портальное давление – один из факторов, вносящих вклад в патогенез асцита, не удивительно, что TIPS высокоэффективно в лечении рефрактерного асцита. TIPS действует как портокавальный шунт «бок в бок». Установку проводят под местной анестезией с внутривенной седацией. Метод почти вытеснил хирургическое портокавальное и мезокавальное шунтирование. Опубликовано множество исследований, в которых оценивали эффективность TIPS у пациентов с рефрактерным асцитом. В большинстве из них технический успех был достигнут в 93-100% случаев, контроль асцита получен в 27-92%, полное разрешение – до 75% случаев. TIPS приводит к вторичному снижению активации РААС и увеличению экскреции натрия.

В проспективных рандомизированных исследованиях показано, что TIPS более эффективно в контроле асцита по сравнению с объемным парацентезом. Тем не менее единого мнения о влиянии TIPS на выживание без трансплантации пациентов с рефрактерным асцитом нет. В одних исследованиях TIPS не влияло на выживание, в других – сокращало или увеличивало выживание пациентов по сравнению с терапевтическим парацентезом. TIPS улучшает общий нутритивный статус пациентов, однако не известно, является ли этот эффект вторичным после разрешения асцита или следствием улучшения аппетита. Печеночная энцефалопатия после установки TIPS встречается у 25% пациентов; риск выше у больных старше 60 лет. TIPS связано с менее благоприятным исходом у пациентов с циррозом стадии С по классификации Чайлд-Пью. TIPS увеличивает сердечную преднагрузку, и поэтому может усугубить сердечную недостаточность у пациентов с существующей ишемической болезнью сердца. Одним из показаний к установке TIPS считают необходимость в частых повторных парацентезах (более 3 в месяц). Показано также, что TIPS приводит в разрешение печеночного гидроторакса у 60-70% пациентов.

Модель оценки поздних стадий заболеваний печени, изначально разработанная для прогноза выживаемости у пациентов после TIPS, была модифицирована и сейчас используется для прогноза исхода цирроза. Согласно первой модели, риск вычисляется как

$$R = 0,957 \times \log_e (\text{креатинин мг/дл}) + 0,378 \times \log_e (\text{билирубин мг/дл}) + 1,120 \times \log_e (\text{международное нормализованное отношение}) + 0,643 \times (\text{причина цирроза}),$$

где причина цирроза кодируется как 0 для алкогольного или холестатического поражений печени и 1 для других причин. Пациенты с оценкой риска  $R > 1,8$  имеют медиану выживаемости 3 месяца после селективного TIPS и расцениваются как неподходящие для проведения процедуры, если только она не выполняется как промежуточный этап перед трансплантацией печени. Пациенты с оценкой риска  $R = 1,5$  имеют медиану выживаемости 6 месяцев,  $R = 1,3$  - 12 месяцев.

- TIPS можно применять для лечения рефрактерного асцита, требующего частых терапевтических парацентезов, или печеночного гидроторакса с соответствующей оценкой соотношения риск/польза (1b; B).

### Прогноз

Развитие асцита ассоциируется со смертностью 50% в пределах двух лет после постановки диагноза. Как только асцит становится рефрактерным к лекарственной терапии, 50% пациентов умирают в течение 6 месяцев. Несмотря на уменьшение асцита и улучшение качества жизни пациентов, ожидающих трансплантацию печени, лечение, такое как терапевтический парацентез и TIPS, не улучшает отдаленную выживаемость без трансплантации у большинства больных. Поэтому при развитии у пациента с циррозом асцита необходимо решать вопрос о возможности пересадки печени. Состояние почек оценивают у пациентов с асцитом и претрансплантационной почечной дисфункцией, которая приводит к более высокой смертности и замедляет реабилитацию после трансплантации печени, а также связана с большими сроками госпитализации и нахождения в отделениях интенсивной терапии.

- Пациентам с цирротическим асцитом рекомендуется пересадка печени (1c; B).

### Спонтанный бактериальный перитонит

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) представляет собой развитие мономикробного инфицирования асцитической жидкости при отсутствии смежных источников инфекции. СБП – частое и тяжелое осложнение у пациентов с цирротическим асцитом. Распространенность СБП у госпитализированных пациентов с циррозом и асцитом варьирует от 10 до 30%. Когда эта патология была впервые описана, смертность превышала 90%; сегодня при ранней диагностике и немедленной терапии внутрибольничная смертность составляет около 20%.

#### Диагностика

Пациенты с СБП часто не имеют симптомов. Тем не менее у значительной части больных бывает лихорадка, легкая абдоминальная боль, рвота и спутанное сознание. Диагноз СБП следует также подозревать у пациентов с печеночной энцефалопатией, ухудшением почечной функции или периферическим лейкоцитозом без каких-либо очевидных причин. Всем пациентам с циррозом, направленным на госпитализацию, обязательно проводят диагностический парацентез.

#### Анализ асцитической жидкости

Диагноз СБП подтверждается, если содержание нейтрофилов в асцитической жидкости превышает 250 клеток/мм<sup>3</sup> ( $0,25 \times 10^9/\text{л}$ ) при отсутствии интраабдоминального или прооперированного септического очага. Граница в 250 нейтрофилов/мм<sup>3</sup> имеет очень высокую чувствительность, в то время как граница в 500 нейтрофилов/мм<sup>3</sup> обладает более высокой специфичностью. У пациентов с геморрагическим асцитом с содержанием эритроцитов в асцитической жидкости более 10 000/мм<sup>3</sup> (вследствие сопутствующего злокачественного новообразования или травматизации при парацентезе) делают коррекцию на наличие крови (минус 1 нейтрофил на каждые 250 эритроцитов). Исторически подсчет нейтрофилов проводят микробиологи при обычной микроскопии, так как электронный метод не точен при относительно низких, но патологических уровнях нейтроцитоза в асцитической жидкости (например, число полиморфноядерных клеток – ПМЯ – 500/мм<sup>3</sup>). Окраска по Граму мазков, полученных из центрифугата асцитической жидкости, редко бывает полезной.

#### Культуральное исследование асцитической жидкости

Пациенты с культурально отрицательным нейтрофильным асцитом (число ПМЯ >250 клеток/мм<sup>3</sup>, или  $>0,25 \times 10^9/\text{л}$ ) имеют такие же клинические проявления, как и с культурально положительным СБП. Так как обе группы больных ассоциируются со значительными заболеваемостью и смертностью, их лечение проводят одинаково. Некоторые пациенты имеют мономикробный бактериальный асцит, при котором культуральное исследование положительное, но содержание нейтрофилов в асцитической жидкости не превышает норму. Такие случаи встречаются довольно часто и, как правило, самоэлиминируются защитными силами организма (например, опсоническая или опосредованная комплементом бактерицидная активность). При получении положительной культуры проводят парацентез с последующим подсчетом нейтрофилов. Если содержание нейтрофилов нормальное и у пациента отсутствуют симптомы, положительную культуру во внимание не принимают, но проводят повторное культуральное исследование. При содержании нейтрофилов >250 клеток/мм<sup>3</sup> – лечение, как и при СБП.

- Диагностический парацентез проводят у всех пациентов с цирротическим асцитом, направленных на госпитализацию (1а; А).
- Посев асцитической жидкости проводят в две колбы на гемокультуру непосредственно у постели больного (2а; В).

## Лечение

### Антибиотики

Наиболее частыми микроорганизмами, изолированными от пациентов с СБП, были *Escherichia coli*, грамположительные кокки (в основном стрептококки) и энтерококки. Эти возбудители ответственны за около 70% всех случаев СБП. У пациентов с СБП больше всего исследован цефотаксим, так как он перекрывает 95% флоры, изолированной из асцитической жидкости, и позволяет достигать очень высоких концентраций антибиотика в асцитической жидкости во время терапии. Эффективность 5- и десятидневного лечения цефотаксимом одинакова; низкие дозы (2 мг 2 раза в день) по эффективности не уступают более высоким дозам (2 мг 4 раза в день). С цефотаксимом по эффективности лечения СБП сравнимы другие цефалоспорины (цефтриаксон, цефтазидим) и амоксициллин/клавуланат. У пациентов без субъективных симптомов СБП и с наличием кишечных шумов СБП можно лечить антибиотиками внутрь. В этом случае при нормальной почечной функции рационально применение цiproфлоксацина (750 мг 2 раза в день внутрь) или амоксициллина/клавуланата (1000/200 мг 3 раза в день внутрь).

Разрешение инфекции при СБП сопровождается улучшением симптомов. У пациентов, не отвечающих на лечение, необходимо раннее распознавание его неэффективности. Снижение содержания нейтрофилов в асцитической жидкости менее чем на 25% значения до лечения после двух дней антибиотикотерапии указывает на ее неэффективность, при этом должно возникнуть подозрение на вторичный перитонит (вследствие перфорации или воспаления органов брюшной полости). Пациентам проводят дополнительное обследование или изменяют антибиотик согласно результатам *in vitro* чувствительности микроорганизмов или эмпирически. Присутствие нескольких микроорганизмов в асцитической жидкости с большой вероятностью говорит в пользу перфорации кишечника и требует дальнейшего ургентного обследования. Для диагностики вторичного перитонита предложено много лабораторных методов, включая определение белка, глюкозы, лактатдегидрогеназы, карциноэмбрионического антигена и щелочной фосфатазы в асцитической жидкости, однако наибольшую практическую ценность представляют рентгенография или компьютерная томография органов брюшной полости.

### Введение альбумина при СБП

Развитие почечной недостаточности встречается у 30% пациентов с СБП и является одним из наиболее мощных предикторов смертности при СБП. В недавнем исследовании показано, что цефотаксим + альбумин улучшают выживаемость и снижают частоту развития почечной недостаточности до 10%. Впоследствии это исследование было подвергнуто критике, так как в контрольной группе не назначали эквивалентные объемы жидкости в виде кристаллоидов. В дальнейшем было доказано, что назначение альбумина сопровождается значительным улучшением циркуляторной функции и более низкой частотой эндотелиальной дисфункции по сравнению с эквивалентными дозами гидроксипроксиэтилкрахмала. Однако не известно, как лечение альбумином влияет на такие клинические исходы, как почечная недостаточность и смертность. Таким образом, для официальной рекомендации назначать альбумин при СБП необходимы дальнейшие исследования. Тем не менее пациентам с повышенным или быстро повышающимся уровнем креатинина сыворотки можно рекомендовать введение 1,5 г альбумина/кг массы тела в первые шесть часов, после чего 1 г/кг на 3-й день (режим, разработанный барселонской группой ученых для применения альбумина при СБП).

### Тотальный парацентез при СБП

Данных о роли тотального парацентеза в ведении СБП нет.

- Пациентам с содержанием нейтрофилов в асцитической жидкости  $>250$  клеток/мм<sup>3</sup> назначают эмпирическую антибиотикотерапию (1b; A).
- Цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим) – наиболее изучены при лечении СБП и наиболее эффективны (1a; A).
- Пациентам с СБП и признаками развития почечной недостаточности назначают альбумин 1,5 г/кг в первые шесть часов, после чего 1 г/кг на 3-й день (2b; B).

#### Профилактика

Для пациентов, у которых СБП ранее не развивался и концентрация белка в асцитической жидкости относительно низкая ( $<10$  г/л), консенсуса относительно первичной профилактики нет. Пациенты, выжившие после эпизода СБП, имеют кумулятивную частоту рецидива за один год около 70%. Вероятность выживания в первый год после эпизода СБП составляет 30-50% и снижается до 25-30% за два года. Поэтому больных, выживших после эпизода СБП, всегда следует рассматривать как кандидатов на пересадку печени. У пациентов, которые имели один эпизод СБП, норфлоксацин внутрь (400 мг/день) снижает вероятность рецидива СБП с 68 до 20% и вероятность рецидива СБП, обусловленного грамотрицательными палочками, с 60 до 3%. Тем не менее исследования антибиотикопрофилактики норфлоксацином или ципрофлоксацином у пациентов с низкой концентрацией белка в асцитической жидкости ( $<15$  г/л) включали гетерогенные группы больных с и без предшествующих эпизодов СБП. В Великобритании во многих клинических центрах для профилактики СБП назначают ципрофлоксацин 1 раз в день, так же часто используют норфлоксацин. В одном из исследований установлено, что у пациентов с циррозом, получавших долгосрочную профилактику фторхинолонами, чаще развивались грамположительные инфекции (79%), включая вызванные метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*, по сравнению с преобладанием грамотрицательных инфекций (67%) в группе, где такая профилактика не применялась.

- Пациенты, выжившие после одного эпизода СБП, должны получать постоянную профилактику норфлоксацином 400 мг/день внутрь или ципрофлоксацином 500 мг 1 раз в день (1b; B).
- У всех пациентов с СБП следует рассматривать возможность направления на трансплантацию печени (1c; B).

#### Выводы

Появление асцита – важный этап естественного патогенеза цирроза печени. Адекватное ведение асцита не только улучшает качество жизни пациента с циррозом, но и позволяет предотвратить тяжелые осложнения, такие как СБП. Тем не менее лечение асцита незначительно влияет на выживаемость. Поэтому развитие асцита следует расценивать как показание для трансплантации. Пересадка печени – наиболее эффективное лечение асцита и его осложнений.

Общие рекомендации: ведение асцита при циррозе

#### Диагностика

- Перед проведением диагностического или терапевтического парацентеза рекомендуется получить информированное согласие пациента.
- При первичном анализ асцитической жидкости предпочтительно использовать сывороточно-асцитический альбуминовый градиент вместо асцитического белка.

- При клиническом подозрении на панкреатит определяют активность асцитической амилазы.
- Посев асцитической жидкости на гемокультуру проводят непосредственно у постели больного. Проводят микроскопическое и бактериологические исследования, определяют содержание нейтрофилов.

#### Лечение

- Постельный режим НЕ рекомендован при лечении асцита.
- Поваренная соль должна быть ограничена до 90 ммоль (5,2 г) в день. Исключается досаливание пищи.

#### Гипонатриемия

- Натрий сыворотки 126-135 ммоль/л, нормальный креатинин сыворотки. Продолжать лечение диуретиками под контролем электролитов. Не ограничивать употребление жидкости.
- Натрий сыворотки 121-125 ммоль/л, нормальный креатинин сыворотки. Международное мнение – продолжать диуретическую терапию; мнение авторов – отменить диуретики или продолжать лечение с более тщательным наблюдением пациента.
- Натрий сыворотки 121-125 ммоль/л, креатинин сыворотки повышен (>150 ммоль/л, или >120 ммоль/л и продолжает повышаться). Отменить диуретики и восполнить объем жидкости.
- Натрий сыворотки  $\leq 120$  ммоль/л. Отменить диуретики. Ведение таких пациентов сложное и противоречивое. По мнению авторов, большинству пациентов показано замещение объема жидкости коллоидами (гемацель, гелофузин, волювен) или физиологическим раствором, избегая при этом повышения натрия сыворотки >12 ммоль/л за 24 ч.

#### Диуретики

- Лечение первой линии при асците – монотерапия спиронолактоном с повышением дозы от 100 мг/сут до 400 мг/сут.
- Если монотерапия спиронолактоном не приводит к разрешению асцита, добавляют фуросемид в дозе до 160 мг/сут с обязательным биохимическим и клиническим контролем.

#### Терапевтический парацентез

- Терапевтический парацентез – лечение первой линии для пациентов с объемным или рефрактерным асцитом.
- После парацентеза <5 л неосложненного асцита проводят плазмозамещение синтетическими плазмозаместителями, при этом введение альбумина не требуется.
- Объемный парацентез лучше проводить одной манипуляцией с плазмозамещением сразу после окончания парацентеза; предпочтительно введение 8 г альбумина/л выведенной асцитической жидкости (например, 100 мл 20% альбумина / 3 л асцитической жидкости).

#### Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS)

- TIPS можно применять для лечения рефрактерного асцита, требующего частых терапевтических парацентезов, или печеночного гидроторакса с соответствующей оценкой соотношения риск/польза.

#### Спонтанный бактериальный перитонит

#### Диагностика

- Диагностический парацентез проводят у всех пациентов с цирротическим асцитом, направленных на госпитализацию.
- Диагностический парацентез проводят у всех пациентов с цирротическим асцитом, имеющих признаки и симптомы перитонеальной инфекции, включая развитие энцефалопатии, почечной недостаточности или периферического лейкоцитоза без видимого причинного фактора.
- Посев асцитической жидкости проводят в две колбы на гемокультуру непосредственно у постели больного.

#### Лечение

- Пациентам с содержанием нейтрофилов в асцитической жидкости  $>250$  клеток/мм<sup>3</sup> назначают эмпирическую антибиотикотерапию.
- Цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим) – наиболее изучены при лечении СБП и наиболее эффективны.
- Пациентам с СБП и признаками развития почечной недостаточности назначают альбумин 1,5 г/кг в первые шесть часов, после чего 1 г/кг на 3-й день.

#### Профилактика

- Пациенты, выжившие после одного эпизода СБП, должны получать постоянную профилактику норфлоксацином 400 мг/день внутрь или ципрофлоксацином 500 мг 1 раз в день.

Перевод с англ. Алексея Гладкого