

Диагностика и лечение асцита при циррозе печени

Асцит является одним из основных осложнений цирроза печени и портальной гипертензии. В первые 10 лет после установления диагноза цирроза асцит развивается более чем у 50% больных. Развитие асцита ассоциируется с плохим прогнозом, одно- и пятилетняя смертность составляет 15 и 44% соответственно. По этой причине пациенты с циррозом и асцитом являются кандидатами на пересадку печени, которую желательно осуществлять до развития почечной дисфункции. В настоящей статье представлен краткий обзор диагностики и лечения пациентов с асцитом при циррозе печени и ведение наиболее частых осложнений асцита.

Обследование и диагностика

У 15% больных циррозом развивается асцит внепеченочного происхождения, поэтому всех пациентов с впервые диагностированным асцитом необходимо обследовать для установления его причины. Важнейшим исследованием является диагностический парацентез, который считается безопасной манипуляцией даже у больных с патологическим протромбиновым временем — общая частота осложнений не превышает 1%. Более тяжелые осложнения, такие как перфорация кишки и кровотечение в брюшную полость, развиваются во время <1 на 1000 парацентезов. Рутинное профилактическое использование свежемороженой плазмы или тромбоцитарной массы перед парацентезом не рекомендуется.

В асцитической жидкости (АЖ) определяют концентрацию общего белка и количество нейтрофилов; непосредственно у постели больного проводят ее посев на питательные среды, содержащие кровь. Концентрация белка <1,5 г/дл является фактором риска развития спонтанного бактериального перитонита (СБП), который определяется как содержание нейтрофилов в АЖ >0,25×10⁹/л. Дополнительные исследования необходимы только больным, у которых проводится дифференциальный диагноз с другими причинами асцита.

У пациентов с подозрением на нецирротическую этиологию асцита целесообразно определять сывороточно-асцитический альбуминовый градиент. При асците вследствие портальной гипертензии он составляет ≥1,1 г/дл с точностью 97%.

Ведение неосложненного асцита

Неосложненный асцит определяется как отсутствие рефрактерного асцита, СБП, выраженной гипонатриемии и гепаторенального синдрома (ГРС). Четких критериев для начала терапии неосложненного асцита нет. Пациенты с клинически невыраженным асцитом, как правило, не требуют специфического лечения. Терапия рекомендуется больным с клинически явным и симптоматическим асцитом.

У пациентов с алкогольным циррозом печени абстиненция приводит к значительному улучшению печеночной функции и асцита. При декомпенсированном циррозе вследствие хронического вирусного гепатита В и аутоиммунном гепатите выраженное улучшение часто наблюдается в ответ на противовирусную и иммуносупрессивную терапию соответственно.

Пациенты с неосложненным легким и среднетяжелым асцитом не нуждаются

в госпитализации и могут получать лечение амбулаторно. Больные с асцитом имеют положительный натриевый баланс, т. е. натрия выводится меньше, чем поступает. Следовательно, основой терапии асцита является ограничение потребления соли и диуретическая терапия. Натрий ограничивается до 5-6 г/сут (83-100 ммоль/сут NaCl); более строгое ограничение не рекомендуется, так как такая диета является неприятной и может ухудшать недостаточность питания, часто присутствующую у больных циррозом печени.

Теоретически вертикальное положение тела усугубляет задержку натрия вследствие повышения активности ренина плазмы, в связи с чем некоторые авторы рекомендуют постельный режим. Тем не менее эффективность этого подхода в отношении улучшения асцита в клинических исследованиях не доказана.

Лечение асцита, основанное исключительно на ограничении соли, применимо только у пациентов с 24-часовой экскрецией натрия >80 ммоль (90 ммоль поступления с пищей минус 10 ммоль потери с потом и калом), так как для достижения отрицательного натриевого баланса необходима адекватная экскреция натрия. Больные с экскрецией натрия <80 ммоль/сут нуждаются в диуретической терапии.

У пациентов с асцитом и циррозом печени часто обнаруживается гипонатриемия (тяжелая — у 7-8%), которая ассоциируется с повышенным риском смерти. Следует подчеркнуть, что у пациентов с асцитом и гипонатриемией общее содержание натрия в организме не снижено (гипонатриемия разведения), поэтому быстрая коррекция натрия сыворотки не показана и может повышать риск тяжелых осложнений. Больным с тяжелой гипонатриемией (120-125 ммоль/л) рекомендуется ограничение жидкости.

Фармакотерапия

У пациентов с циррозом печени активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывает гиперальдостеронизм и повышенную реабсорбцию натрия в дистальных трубках, поэтому диуретиками выбора являются антагонисты альдостерона, в частности спиронолактон и его активный метаболит калия канреноат. Больным с легким и среднетяжелым асцитом назначают монотерапию спиронолактоном начиная с дозы 100-200 мг/сут. Монотерапия петлевым диуретиком, например фуросемидом, менее эффективна по сравнению с таковой спиронолактоном и не рекомендуется. Если в течение 2 нед ответ на спиронолактон 200 мг является недостаточным, дополнительно назначается фуросемид в стартовой дозе 20-40 мг/сут. При необходимости дозу спиронолактона можно постепенно повышать до 400 мг/сут, фуросемида — до 160 мг/сут.

Ежедневное снижение веса у пациентов с периферическими отеками и без них не должно превышать 1000 и 500 г соответственно. Диуретический эффект считается достаточным при условии небольшого остаточного объема жидкости в брюшной полости и полного разрешения периферических отеков.

Фуросемид обычно рекомендуется принимать перорально, так как внутривенное введение ассоциируется с риском азотемии. Комбинированная терапия спиронолактоном и фуросемидом сокращает время ответа на диуретическую терапию и минимизирует риск побочных эффектов, таких как гиперкалиемия. Доказанно эффективная схема стартовой комбинированной терапии состоит из спиронолактона 100 мг

и фуросемида 40 мг в день, принимаемых утром. Если этих доз недостаточно, их можно постепенно повышать, сохраняя соотношение спиронолактон/фуросемид (например, спиронолактон 200 мг/фуросемид 80 мг).

Ограничение натрия в сочетании с комбинированной терапией спиронолактоном и фуросемидом позволяет эффективно контролировать асцит у пациентов с циррозом печени в 90% случаев. Торасемид по эффективности и безопасности не уступает фуросемиду и рассматривается как альтернативный препарат.

У пациентов с болезненной гинекомастией вместо спиронолактона можно использовать амилорид в дозе 10-40 мг/сут, однако он является менее эффективным, чем калия канреноат.

Диуретическая терапия может осложняться печеночной энцефалопатией, почечной недостаточностью, гинекомастией, нарушениями электролитного баланса (гипонатриемией, гипо- или гиперкалиемией), а также судорогами. С целью минимизации риска развития указанных осложнений рекомендуется снижать дозы диуретиков после мобилизации асцита. Осложнения диуретической терапии обычно развиваются в первые недели после ее начала. При снижении натрия сыворотки <120-125 ммоль/л диуретики следует временно отменить.

Лечение рефрактерного асцита

Рефрактерным называют асцит, не отвечающий на ограничение натрия и терапию диуретиками в высоких дозах (спиронолактон 400 мг/сут и фуросемид 160 мг/сут) или рецидивировавший вскоре после терапевтического парацентеза. Примерно у 10% пациентов с циррозом печени и асцитом последний является рефрактерным. Медиана выживаемости больных с асцитом, рефрактерным к медикаментозной терапии, составляет около 6 мес.

Методами лечения рефрактерного асцита являются терапевтический парацентез с удалением большого объема жидкости, трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование и трансплантация печени.

Терапевтический парацентез является методом выбора у пациентов с напряженным асцитом. Эта манипуляция считается безопасной, частота развития осложнений не превышает таковую при диагностическом парацентезе. Риск кровотечений обычно низкий и не коррелирует с выраженностью коагулопатии. Парацентез проводится в стерильных условиях. При наличии ультразвукового аппарата его следует использовать для определения оптимального места пункции, что позволяет минимизировать риск перфорации кишки.

Наиболее значимым осложнением терапевтического парацентеза является парацентезиндуцированная недостаточность кровообращения (ПИНК). Она развивается вследствие истощения эффективного центрального объема крови, что вызывает еще большую стимуляцию вазоконстрикторных систем. ПИНК характеризуется снижением почечной функции, которое у 20% больных завершается развитием ГРС. Также возможно быстрое повторное накопление АЖ, развитие гипонатриемии и повышение портального давления. ПИНК ассоциируется с повышенной смертностью.

Парацентез не более чем 5 л не требует последующего введения коллоидных растворов и не повышает риск ПИНК. При больших объемах рекомендуется введение альбумина в дозе 6-8 г/л удаленной жидкости. В то же время следует отметить, что альбумин является дорогим препаратом,

а снижение выживаемости при отсутствии плазмозамещения по сравнению с назначением альбумина не доказано. Считается, что декстран и другие подобные препараты по эффективности уступают альбумину, однако в трех крупных исследованиях выживаемость при введении декстрана, физиологического раствора и альбумина статистически не различалась. Альбумин следует вводить медленно после завершения парацентеза с целью снижения риска перегрузки объемом.

Парацентез с удалением большого количества жидкости сам по себе не оказывает положительного эффекта на задержку натрия и воды. Для профилактики рецидива асцита после парацентеза необходимо ограничение натрия и диуретическая терапия.

Портосистемное (портосистемное) шунтирование проводится обычно под местной анестезией путем чреспеченочной пункции чаще правой главной ветви портальной вены, используя доступ из печеночной вены. После установления соединения между печеночной и портальной венами тракт расширяется и имплантируется стент.

Противопоказаниями к проведению вмешательства по поводу рецидивирующего асцита являются поздняя стадия болезни печени (билирубин >5 мг/дл), эпизодическая или персистирующая печеночная энцефалопатия, сердечная или дыхательная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома.

Установка портосистемного шунта вызывает повышение давления в правой желудочке и легочной артерии, увеличение сердечного выброса, а также снижение системной сосудистой резистентности, эффективного объема артериальной крови и портального давления. Кроме того, повышается экскреция натрия с мочой и увеличивается скорость клубочковой фильтрации.

По сравнению с терапевтическим парацентезом портосистемное шунтирование является более эффективным методом лечения асцита. Метаанализ рандомизированных исследований показал, что у пациентов с рефрактерным асцитом портосистемное шунтирование улучшает выживаемость без трансплантации.

Частым осложнением установки портосистемного шунта является печеночная энцефалопатия, которая развивается у 30-50% больных. К осложнениям также относятся тромбоз и стеноз шунта; снизить риск их развития и, возможно, улучшить выживаемость позволяет использование стентов, покрытых политетрафторэтиленом.

Гепаторенальный синдром

Развитие почечной недостаточности у пациентов с поздними стадиями болезни печени в отсутствие других идентифицируемых причин нарушения функции почек получило название «гепаторенальный синдром». Таким образом, диагноз ГРС требует исключения всех других возможных причин почечной недостаточности.

Международный клуб асцита в 1994 г. установил критерии диагноза ГРС, которые были модифицированы в 2007 г. Эти шесть критериев включают: цирроз печени с асцитом; креатинин сыворотки >1,5 мг/дл; отсутствие улучшения креатинина сыворотки (т. е. снижения до уровня ≤1,5 мг/дл) после по крайней мере двухдневной отмены диуретиков и восполнения объема альбумином (1 г/кг массы тела/сут, но не более 100 г/сут); отсутствие шока; отсутствие текущей или недавней терапии нефротоксичными препаратами;

отсутствие паренхиматозной болезни почек. В зависимости от прогрессирования почечной недостаточности различают два типа ГРС: I тип быстро прогрессирует с удвоением исходного креатинина до уровня $>2,5$ мг/дл или снижением исходного суточного клиренса креатинина на 50% менее чем за 2 нед; II тип характеризуется более медленным течением.

ГРС I типа часто развивается после воздействия триггерного фактора, например инфекции (в частности, СБП), тяжелого алкогольного гепатита у больных с поздними стадиями цирроза. У всех пациентов с ГРС прогноз неблагоприятный, медиана выживаемости составляет около 3 мес. Прогноз больных с нелеченным ГРС I типа еще хуже: медиана выживаемости находится на уровне 1 мес.

Лечение должно быть начато сразу после установления диагноза с целью предотвращения дальнейшего снижения почечной функции. При ГРС применяются фармакотерапия, гемодиализ, портосистемное шунтирование и трансплантация печени.

Фармакотерапия состоит из назначения вазопрессоров в комбинации с альбумином. Одна из рекомендуемых схем включает октреотид 200 мкг подкожно 3 р/сут, мидодрин до 12,5 мг/сут перорально и альбумин 10–20 г/сут. Лечение терлипессином начинают с 1 мг 4–6 р/сут; одновременно вводится альбумин (1 г/кг массы тела в 1-й день, затем 40 г/сут). Если после 3 дней терапии креатинин сыворотки не снизился хотя бы на 25%, дозу терлипессина повышают до 2 мг 4–6 р/сут. Лечение продолжают до снижения креатинина сыворотки $<1,6$ мг/дл; в среднем для этого требуется около 2 нед. У пациентов с более сохранной функцией печени и ранним повышением артериального давления после начала терапии вероятность достижения ответа выше. Лечение терлипессином эффективно у 40–50% больных с ГРС I типа. Наиболее частыми побочными эффектами препарата являются кардиоваскулярные и ишемические осложнения. Метаанализ рандомизированных исследований, в которых применялся терлипессин и другие вазоактивные препараты, показал улучшение краткосрочной выживаемости у пациентов, получавших терлипессин.

Портосистемное шунтирование может улучшать почечную функцию при ГРС I и II типа.

Гемодиализ рекомендуется применять у больных с электролитными нарушениями, тяжелым ацидозом и перегрузкой объема, а также с целью временной стабилизации состояния пациентов, ожидающих трансплантации печени.

Методом выбора у больных с ГРС I и II типа является пересадка печени. Тем не менее выживаемость таких пациентов после трансплантации (65%) ниже по сравнению с таковой у других больных циррозом. У пациентов, которые перед операцией находились на гемодиализе >12 нед, вследствие большой вероятности необратимого снижения почечной функции следует рассмотреть возможность пересадки печени и почки.

Спонтанный бактериальный перитонит

СБП – бактериальная инфекция брюшной полости, риск развития которой существует у всех пациентов с циррозом и асцитом. Симптомы, как правило, неспецифичны и включают признаки перитонита, клинические и лабораторные признаки воспаления, снижение печеночной функции, гастроинтестинальное кровотечение и печеночную энцефалопатию. СБП развивается примерно у 10% госпитализированных больных и у 1,5–3,5% получающих лечение амбулаторно.

Диагноз СБР основывается на положительной бактериальной культуре и повышенном содержании нейтрофилов в АЖ при отсутствии явных источников инфекции. В то же время бактериальная культура отрицательная более чем у 50% пациентов

с повышенным содержанием нейтрофилов и подозрением на СБП. В случае выявления микроорганизмов чаще всего они представлены кишечной палочкой, стрепто- и энтерококками.

Диагностическим в отношении СБП является содержание нейтрофилов >250 клеток/мм³ ($0,25 \times 10^9$ /л). Содержание нейтрофилов в АЖ ≥ 250 клеток/мм³ при отрицательной бактериальной культуре называют культурально-отрицательным нейтрофильным асцитом.

Пациенты с содержанием нейтрофилов в АЖ ≥ 250 клеток/мм³ и клиническими признаками СБП должны получать антибиотикотерапию. Больным циррозом с асцитом и признаками и симптомами инфекции или необъяснимым ухудшением клинического состояния антибактериальные препараты показаны независимо от содержания нейтрофилов в АЖ.

Лечение начинают с антибиотика широкого спектра действия, который продолжают применять до получения результатов бактериологического исследования. Терапией выбора являются цефалоспорины III поколения. Цефотаксим перекрывает 95% спектра причинно значимых бактерий, включая большинство штаммов E. coli и K. pneumoniae, и достигает больших концентраций в АЖ. У большинства пациентов 5-дневная антибиотикотерапия по эффективности соответствует 10-дневной. Альтернативными препаратами являются цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат в ступенчатой терапии, ципрофлоксацин внутривенно, офлоксацин перорально (при неосложненном СБП). Вследствие высокой вероятности антибиотикорезистентности не следует назначать фторхинолоны пациентам, которые получали их с целью профилактики СБП.

Неудачей лечения считается отсутствие снижения содержания нейтрофилов в АЖ менее чем на 75% после 2 дней терапии. Причиной может быть резистентность бактерий или развитие вторичного перитонита. В таких случаях лечение следует модифицировать в соответствии с результатами бактериологического исследования или эмпирически.

Добавление к цефотаксиму альбумина (1,5 г/кг массы тела на момент установления диагноза, затем 1 г/кг на 3-й день) улучшает выживаемость, особенно у пациентов с нарушенной функцией печени и почек (билирубин >4 мг/дл и креатинин >1 мг/дл соответственно).

Пациентам, быстро ответившим на антибиотикотерапию, последующие парacentез и анализ АЖ обычно не требуются. В отсутствие ответа или при замедленном ответе анализ АЖ в динамике является обязательным.

Факторами риска развития СБР являются концентрация белка в АЖ <1 г/дл, варикозные кровотечения и эпизод СБП в анамнезе. Таким пациентам целесообразно назначать антибиотикопрофилактику СБП.

Для селективной деконтаминации кишечника у пациентов с циррозом и варикозным кровотечением широко используется норфлоксацин (400 мг 2 р/сут 7 дней). У пациентов с гастроинтестинальным кровотечением и циррозом цефтриаксон (1 г/сут 7 дней) превосходит по эффективности норфлоксацин.

У пациентов, выживших после первого эпизода СБП, вероятность рецидива на протяжении первого года составляет 70%, одно- и двухлетняя выживаемость – 30–50 и 25–30% соответственно. В качестве вторичной профилактики СБП рекомендуется норфлоксацин в дозе 400 мг/сут. Оптимальная продолжительность антибиотикопрофилактики не установлена.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

World Journal of Gastroenterology 2011; 17 (10): 1237-1248

Перевел с англ. Алексей Терещенко



КАРСИЛ® –

надасть печінці нових сил!

Показання до застосування*:

✓ Токсичні ураження печінки: для підтримуючого лікування у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями печінки або циррозом печінки

Дія – гепатопротекторна та антитоксична

Карсил® Форте – гепатопротектор із зручною кратністю прийому!

ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2010

Представництво АД «Софарма» в Україні
пр. Московський, д. 9, 4 корпус,
2 этаж, офіс 4-203
Київ, 04073,
тел./факс: +38 (044) 351-1369/70/71