

УДК [616.149-008.341.1-02:616.36-004]-085

Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени

Е.А. Федосина, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ

Principles of portal hypertension treatment at patients with liver cirrhosis

Е.А. Fedosina, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development, Medical faculty, Chair of internal diseases propedeutics, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, University clinical hospital #2, department of hepatology

Цель обзора. Описать современные принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени (ЦП).

Основные положения. Одним из наиболее значимых осложнений ЦП является портальная гипертензия – острое кровотечение из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка, асцит, гепаторенальный синдром. Кровотечение из ВРВ – критическое состояние, при котором в течение последующих 6 нед умирает 15–20% больных.

Пациентам с острым эпизодом кровотечения целесообразно назначать вазоконстрикторы, антибактериальные препараты в сочетании с эндоскопическими методами лечения. Для профилактики кровотечений используются β -адреноблокаторы, эндоскопические методики.

Гепаторенальный синдром чаще всего присоединяется при развитии инфекционных осложнений ЦП. Без лечения или пересадки печени больные с гепаторенальным синдромом 1-го типа живут не более 2 нед. Для этих больных препаратами выбора служат также вазоконстрикторы в комбинации с альбумином. Метод профилактики – тщательный мониторинг за другими осложнениями цирроза, компенсация функции печени.

Заключение. Пациенты с циррозом печени и портальной гипертензией – тяжелая группа больных.

The aim of review. To describe modern principles of portal hypertension treatment in patients with liver cirrhosis (LC).

Original positions. One of the most significant LC complications is portal hypertension - acute bleeding from varicose veins (VV) of the esophagus and the stomach, ascites, hepatorenal syndrome. VV bleeding is a critical state at which 15–20% of patients die within subsequent 6 wks.

Patients with acute episode of bleeding require treatment by vasoconstrictors, antibiotics in combination to endoscopic methods of treatment. For bleeding prophylaxis β -adrenoblockers, endoscopic procedures are used.

Hepatorenal syndrome is associated to infections most often. Without treatment or liver transplantation patients with hepatorenal syndrome of the 1st type live for no more than 2 wks. Vasoconstrictors in combination to albumin are drugs of choice for these patients. Prophylaxis requires careful monitoring for other complications of cirrhosis, compensation of liver function.

Conclusion. Patients with liver cirrhosis and portal hypertension are severe patients. Life prognosis most often is determined by infections and associating renal failure (hepatorenal syndrome), esophageal varices bleedings. As the major part of these states peripheral vasodilation, prescription of vasoconstrictors (first of

Федосина Екатерина Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: starkat@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Fedosina Ekaterina Aleksandrovna – MD, assistant-professor of the chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: starkat@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

Жизненный прогноз таких пациентов чаще всего определяют инфекционные осложнения и присоединяющаяся почечная недостаточность (гепаторенальный синдром), кровотечения из ВРВ пищевода. Поскольку важнейшим звеном этих состояний служит периферическая вазодилатация, назначение вазоконстрикторов (в первую очередь терлипрессина) патогенетически оправдано и приводит как к остановке острых кровотечений из ВРВ пищевода, так и к восстановлению работы почек при развитии функциональной почечной недостаточности.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, асцит, гепаторенальный синдром.

all — terlipressin) is pathogenically justified and results in arrest of acute bleedings from esophageal VV, and in functional recovery of kidneys at renal failure.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, bleeding from varicose veins of the esophagus and the stomach, ascites, hepatorenal syndrome.

Одним из наиболее значимых осложнений цирроза печени (ЦП) является *портальная гипертензия* (ПГ). В настоящее время принято следующее определение ПГ — это клинический симптомокомплекс, который гемодинамически проявляется патологическим повышением портального градиента давления, что приводит к формированию портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени.

Портальная вена — в среднем 0,9 см в диаметре, протяженностью 5–8 см, венозное давление в ней 3–7 мм рт. ст. При циррозе как наиболее частой причине появления портальной гипертензии *варикозно-расширенные вены* (ВРВ) развиваются при градиенте давления в печеночной вене ≥ 10 –12 мм рт. ст. Синдром ПГ формируется вследствие повышения сопротивления портальному току крови (на уровне печени, выше или ниже ее) и увеличения объема портальной крови. Клинически он проявляется увеличением размеров селезенки, варикозным расширением вен пище-

да и желудка с кровотечением из них, асцитом.

Повышение сопротивления портальному току крови возникает в результате действия двух факторов — развития соединительной ткани и перестройки кровотока в печени (механический фактор) и обратимого сокращения перисинусоидальных миофибробластов и гладкомышечных клеток портоколлатеральных сосудов (динамический фактор). Увеличение объема портальной крови при ЦП происходит за счет расширения сосудов внутренних органов, приводящего к системной вазодилатации с развитием гиперкинетического типа кровообращения.

Варикозно-расширенные вены на момент установления диагноза цирроза определяются у половины больных. У 30% пациентов с вирусным циррозом ВРВ пищевода формируются в течение 5 лет. При алкогольном ЦП риск их образования больше — у 50% за 2 года. Кровотечение из ВРВ пищевода и желудка — критическое состояние, при котором в последующие 6 нед умирает 15–20% больных. Вероятность развития кровоте-

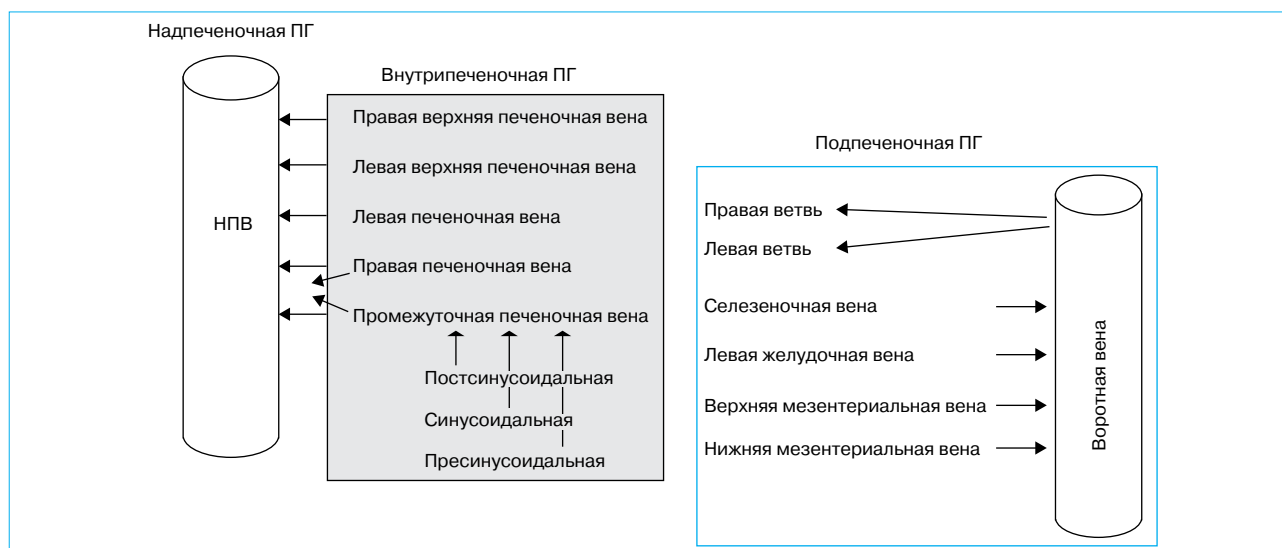


Рис. 1. Анатомическая систематизация портальной гипертензии

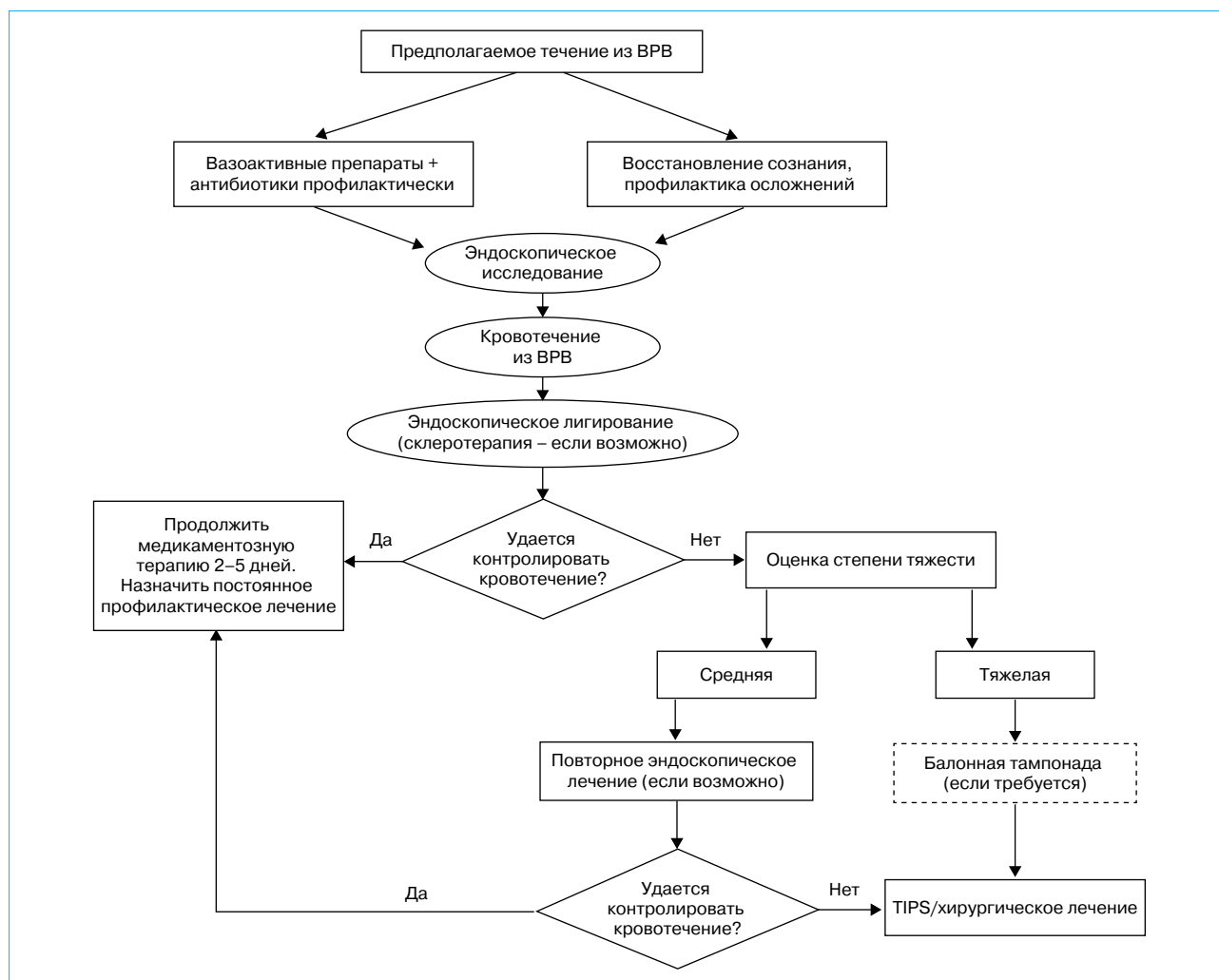


Рис. 2. Алгоритм лечения острого кровотечения из варикозно-расширенных вен

чения зависит от нескольких критериев — уровня внутрибрюшного давления, позы, фазы дыхания и выброса биологически активных веществ. К факторам риска относятся: класс С по Child–Pugh, эндоскопические признаки «красных маркёров» (телеангиоэктазии, пятна «красной вишни»).

Классификация ПГ основана на локализации портального блока (рис 1).

Надпеченочная ПГ развивается вследствие: тромбоза печеночных вен (синдром Бадда–Киари, инвазия опухолью); обструкции *нижней полой вены* (НПВ) — мембрана в просвете НПВ, инвазия опухолью; заболеваний сердечно-сосудистой системы — констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная регургитация.

Внутрипеченочная ПГ подразделяется на пресинусоидальную (при болезни Рандю–Ослера, врожденном фиброзе печени, амилоидозе, миелопролиферативных заболеваниях, воздействии токсичных веществ и т. д.), синусоидальную (все случаи ЦП, алкогольный гепатит тяжелого течения, лекарственные гепатиты и т. д.) и постсинусоидальную (веноокклюзионная

болезнь, алкогольный центрлобулярный гиалиновый склероз).

Подпеченочная ПГ встречается при тромбозе воротной, селезеночной вен, наличии висцеральной артериовенозной фистулы.

Помимо клинических данных, диагноз ПГ подтверждается (косвенно) при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) — обнаружении ВРВ пищевода и желудка. При УЗИ органов брюшной полости признаками портальной гипертензии служат расширение воротной вены до 13 мм, снижение скорости кровотока по ней либо ретроградный кровоток, а также обнаружение portoкавальных коллатералей (параумбиликальная вена, варикозные расширения селезеночной вены и др.). Уточнить размеры сосудов и в некоторых случаях предположительную причину нарушения портального кровотока позволяет *компьютерная томография* (КТ) и селезеночная или транспеченочная портография. При необходимости возможно определение давления в воротной вене: напрямую — путем ее чрескожной чреспеченочной катетеризации или косвенно — с помощью трансъюгулярной катете-

**Препараты выбора и способы лечения при острых кровотечениях
из варикозно-расширенных вен**

Препараты и вид вмешательства	Доза	Длительность	Наблюдение
Вазоконстрикторы			
Октеротид	Болюсно 50 мкг, затем путем длительной инфузии 50 мкг/ч	2–5 дней	При неконтролируемом кровотечении возможно повторное болюсное введение в течение часа. При отсутствии эффекта решить вопрос о проведении TIPS
Терлипрессин	Внутривенно 2 мг каждые 4 ч в течение 48 ч, затем внутривенно по 1 мг каждые 4 ч	2–5 дней	При отсутствии эффекта решить вопрос о проведении TIPS
Соматостатин	Болюсно 250 мкг, затем капельно 250–500 мкг/ч	2–5 дней	При неконтролируемом кровотечении возможно повторное болюсное введение в течение часа. При отсутствии эффекта решить вопрос о проведении TIPS
Вапреотид (гексапептидный аналог соматостатина, в РФ не зарегистрирован)	Болюсно 50 мкг, затем капельно 50 мкг/ч	2–5 дней	При повторном кровотечении во время терапии решить вопрос о проведении TIPS
Антибактериальные средства			
Цефтриаксон	Внутривенно 1 г/сут	5–7 дней либо до выписки из стационара	Назначается коротким курсом — если не развился спонтанный бактериальный перитонит (СБП). Рекомендовано при декомпенсированном заболевании и/или резистентности к хинолонам
Норфлоксацин	400 мг перорально 2 раза в день	5–7 дней либо до выписки из стационара	Рекомендовано при небольшой вероятности развития резистентности к хинолонам
Эндоскопическая терапия			
Эндоскопическое лигирование	Однократно в ходе диагностической ЭГДС	Пока не будет достигнута облитерация варикозных узлов	При повторном кровотечении во время терапии решить вопрос о проведении TIPS
Эндоскопическая склеротерапия	Однократно в ходе диагностической ЭГДС	Только во время диагностической ЭГДС	Продолжить совместно с лигированием пока не будет достигнута облитерация варикозных узлов

Примечание. Использовать необходимо только один вазоконстрикторный препарат из перечисленных в таблице, в комбинации с одним антибиотиком и одним из видов эндоскопического вмешательства.

ризации одной из печеночных вен, при которой измеряют давление в печеночной вене и давление заклинивания печеночной вены. «Золотой стандарт» в оценке ПГ и степени ее выраженности — портальный градиент давления.

Общие принципы лечения больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта предполагают немедленную госпитализацию больного в хирургическое отделение, максимально быстрое восстановление объема циркулирующей крови с помощью постановки внутривенного катетера и последующей массивной инфузионной терапии, проведение гемостатической терапии, применение свежемороженой плазмы и тромбоцитарной массы при наличии нарушений свертываемости крови (рис. 2).

В соответствии с механизмом снижения портального давления применяемые лекарственные средства можно разделить на две основные группы.

- Вазодилататоры, влияющие на динамический компонент портальной резистентности (нитраты — изосорбид 5-мононитрат). В качестве монотерапии нитраты используются редко и обычно применяются в комбинации с вазопрессинном.

- Вазоконстрикторы, которые снижают портальное давление, вызывают спланхническую вазоконстрикцию и соответственно уменьшают объем портальной крови (см. таблицу).

К прямым вазоконстрикторам относится вазопрессин и его синтетический аналог терлипрессин. Эти препараты непосредственно воздействуют на гладкомышечные клетки сосудов. Механизм действия не прямых вазоконстрикторов (соматостатин и его синтетический аналог октреотид) связан с подавлением активности эндогенных вазодилататоров (в частности, глюкагона). Вазоактивные препараты (соматостатин, октреотид, терлипрессин) должны применяться в

комбинации с эндоскопическими методами лечения, первое место среди которых принадлежит эндоскопическому лигированию, хотя при отсутствии технической возможности применима эндоскопическая склеротерапия [5]. Паравазальное или интравазальное введение склерозирующих средств также рекомендовано при кровотечениях из изолированных ВРВ желудка. Для профилактики инфекционных осложнений необходимо профилактическое назначение антибактериальных препаратов.

В настоящее время терлипрессин доступен и в РФ, до этого он с успехом применялся для лечения кровотечений из ВРВ, а также *гепаторенального синдрома* (ГРС) у больных ЦП в европейских странах.

Терлипрессин (Н-триглицил-8-лизин-вазопрессин) — синтетический аналог гормона задней доли гипофиза — вазопрессина с более выраженным, чем у природного вещества, сосудосуживающим эффектом. Фармакологические свойства проявляются в сосудосуживающем действии на артериолы, венулы, вены висцеральных органов и гладкую мускулатуру, что приводит к снижению кровотока через печень и уменьшению портального давления. По времени терлипрессин действует более продолжительно, чем лизин-вазопрессин.

Согласно данным мета-анализа 20 рандомизированных исследований с участием 1609 пациентов установлено, что у больных с острым кровотечением из ВРВ использование терлипрессина приводит к статистически значимому снижению общей летальности по сравнению с плацебо (уменьшение относительного риска на 34%) [Ioannou G.N., Doust J., Rockey D.C., 2003]. Высокая частота побочных эффектов в результате системного действия вазопрессина (сердечная, мозговая, мезентериальная ишемия, артериальная гипертензия, флебиты), даже при одновременном введении нитратов, ограничивает его широкое использование (в Европе не применяется). Терлипрессин имеет меньшее число побочных эффектов, чем вазопрессин, и назначается значительно чаще. Также в статье J. Bosch и соавт (2003), посвященной современным методам лечения ПГ, отмечено, что препаратом выбора служит терлипрессин, так как только он доказанно повышает выживаемость больных с острыми кровотечениями из ВРВ. При отсутствии терлипрессина возможно использование соматостатина, октреотида или вапреотида.

При массивном кровотечении, когда проведение склерозирующей терапии оказывается невозможным из-за плохой видимости, прибегают к баллонной тампонаде варикозных узлов пищевода с помощью зонда Сенгстейкена—Блейкмора или зонда Линтона—Нахласса (при локализации варикозных вен в фундальном отделе желудка). Зонд устанавливают на срок не более 12–24 ч. У неко-

торых пациентов после его удаления кровотечение может возобновиться.

Невозможность остановки кровотечения, его быстрые рецидивы после первоначального гемостаза, а также необходимость применения большого количества консервированной крови (свыше 6 доз в течение 24 ч) служат показаниями к хирургическому лечению (шунтирующие операции, трансекция пищевода).

Первичная профилактика варикозных кровотечений проводится у больных ЦП классов А и В по Child—Pugh с незначительным варикозным расширением вен и/или при портальной гипертензионной гастропатии. Для этого используются неселективные β -адреноблокаторы (пропранолол, надолол, тимолол), которые позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40%. Препараты назначают в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25% либо (при исходно низком пульсе) до 55 ударов в минуту. Дозы пропранолола варьируют от 80 мг/сут внутрь (начальная) до 320 мг/сут (максимальная). В случае противопоказаний альтернативой служит применение изосорбида мононитрата. При достижении целевых дозировок β -блокаторов градиент портального давления снижается ниже 10 мм рт. ст., что уменьшает риск кровотечения.

Прием неселективных β -адреноблокаторов или эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода показано с целью профилактики кровотечения у пациентов с расширением вен пищевода средней и большой степени, причем выбор лечебной тактики определяется индивидуально, учитывая наличие противопоказаний и побочных эффектов от рекомендованных методов. У данной группы больных возможно применение карведилола, который является неселективным β -адреноблокатором с существенной анти- α_1 -адренергической активностью. В клинических исследованиях было показано, что карведилол вызывает более выраженное уменьшение портального давления, чем пропранолол, однако требуется дальнейшее изучение эффективности этого препарата.

Вторичная профилактика должна начинаться как можно раньше, так как первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения у больных циррозом в 60% случаев сопровождается его рецидивом. Тем, у кого не проводилась первичная профилактика, назначают β -блокаторы или проводят эндоскопическое лигирование, либо рекомендуют и то, и другое. Пациенты, получавшие β -блокаторы, подвергаются эндоскопическому лигированию ВРВ с 6-х суток от момента кровотечения. При отсутствии эффекта от эндоскопической и медикаментозной терапии возможно проведение *трансюгулярного внутрипеченочного портотомического шунтирования* (TIPS) с дальнейшим выполнением пересадки печени.

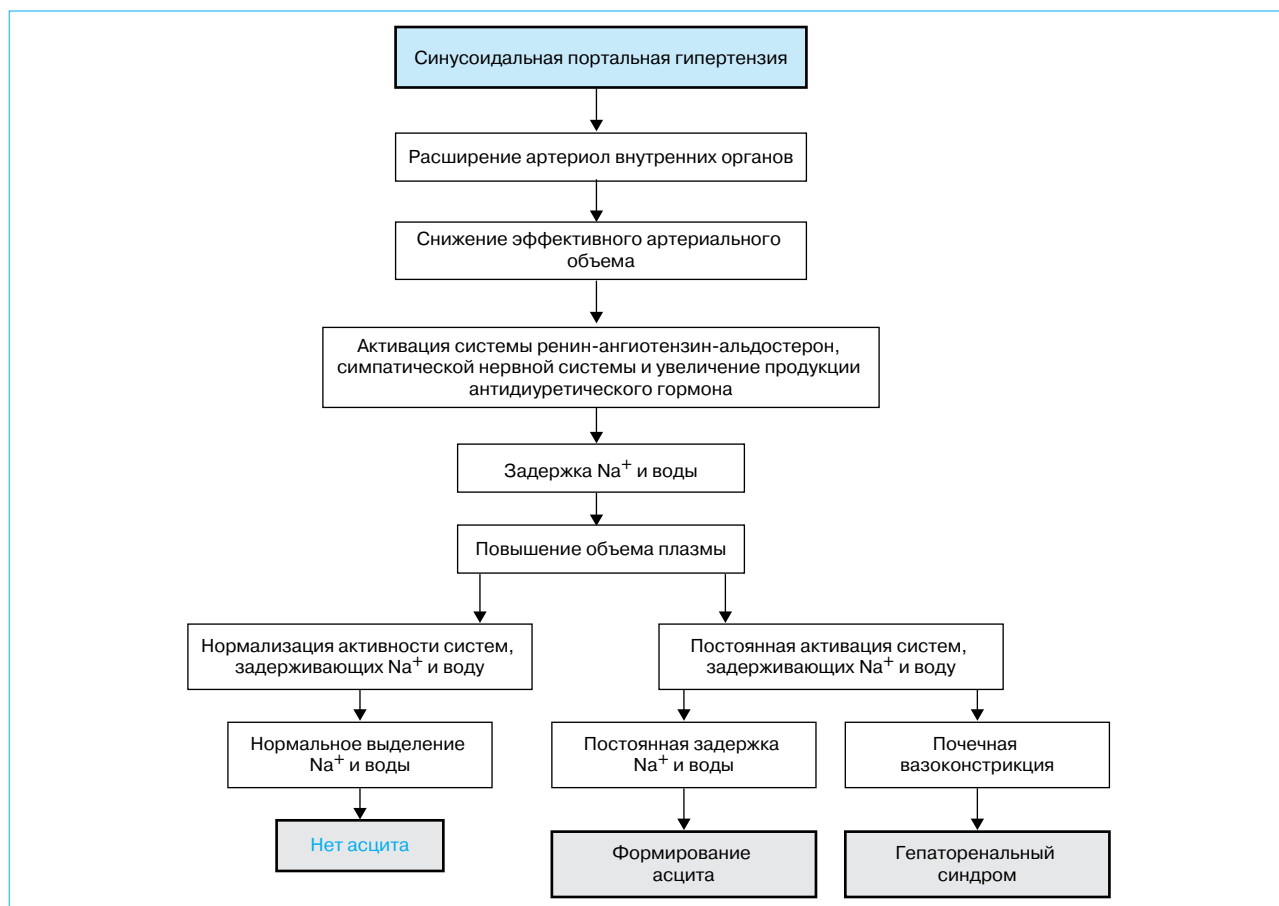


Рис. 3. Патогенез формирования асцита при ЦП в соответствии с теорией вазодилатации и развития функциональной почечной недостаточности (по V. Argoyo) [3]

Наличие ВРВ само по себе не является показанием для трансплантации печени. Решение вопроса об операции принимается с учетом степени декомпенсации функции печени и общего состояния больного.

Другим наиболее частым проявлением ПГ служит **асцит** — патологическое накопление жидкости в брюшной полости. Развитие асцита значительно ухудшает прогноз жизни пациентов с ЦП. Данное осложнение встречается более чем у 50% больных с 10-летней длительностью заболевания. В 80–85% наблюдений в роли основной причины асцита выступают хронические заболевания печени. Встречается он также при опухолях органов брюшной полости, застойной сердечной недостаточности и в ряде других случаев.

Классифицируется асцит по степени выраженности: *1-я степень* — жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании; *2-я степень* проявляется симметричным увеличением живота; *3-я степень* представляет собой напряженный асцит. Пациентам с циррозом печени и асцитом, не поддающимся лечению диуретиками (10%), ставится диагноз резистентного асцита

Патогенез асцита при ЦП до конца не ясен. Для объяснения взаимосвязи и последовательности развития водно-электролитных и сосудистых изменений предложено несколько теорий. Наиболее обоснованной представляется «теория периферической вазодилатации», которая предполагает, что начальным патогенетическим звеном служит расширение периферических артериол (рис. 3). Вследствие увеличения емкости сосудов и уменьшения эффективного объема плазмы происходит спазм почечных артерий и снижение клубочковой фильтрации. Последующая активация симпатической нервной системы и *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы* (РААС) приводит к формированию функциональной почечной недостаточности. Гиперренинемия вызывает повышение продукции ангиотензина II, что ведет к спазму гладкомышечных клеток, вазоконстрикции и угнетению канальцевой абсорбции натрия. Имеющая место гиперпродукция альдостерона повышает реабсорбцию натрия в собирательных трубочках нефрона. Происходящие сосудистые изменения и нарушения водно-электролитного баланса, в конечном счете, приводят к нарушению функции почек, что проявляется развитием ГРС. Однако конкретные причины расширения

органных и других периферических артерий пока неясны.

Клиническая картина может развиваться постепенно в течение нескольких месяцев или появиться внезапно в остро развившихся ситуациях. Обычно больно впервые замечает асцит, когда увеличивается объем живота. При более выраженном скоплении жидкости из-за подъема диафрагмы может появиться одышка. Из-за резкого увеличения размеров брюшной полости возможно появление диспепсии.

При осмотре пациента выявляются симптомы, характерные для заболеваний печени, а при перкуссии над местом скопления в брюшной полости свободной жидкости (более 1,5 л) вместо тимпанита определяется тупой звук. При напряженном асците пальпация внутренних органов затруднена, однако печень и селезенка могут баллотировать.

В лабораторных показателях обнаруживаются изменения, вызванные основным заболеванием. Для выявления в брюшной полости очень малых количеств *асцитической жидкости* (АЖ) и уточнения происхождения асцита могут быть использованы УЗИ и КТ. В сомнительных случаях целесообразно провести лапароскопическое исследование.

Особое место при постановке диагноза занимает исследование асцитической жидкости. Абдоминальный парацентез с биохимическим и цитологическим исследованием АЖ проводится всем пациентам при впервые выявленном асците для определения причины его возникновения. При доказанном циррозе показаниями к выполнению диагностического парацентеза служат: госпитализация пациента, признаки инфекции, *печеночная энцефалопатия* (ПЭ), ухудшение функции почек, желудочно-кишечное кровотечение (перед назначением антибиотиков).

Лечебный большеобъемный парацентез проводится больным с напряженным асцитом для облегчения их состояния, уменьшения одышки. Эвакуация АЖ осуществляется с помощью мягкого катетера, входящего в состав стерильного набора для выполнения парацентеза. Катетер вводят на 2 см ниже пупка по срединной линии или на 2–4 см медиальнее и выше переднего верхнего отростка подвздошной кости. Полученную жидкость направляют на биохимический (общий белок, альбумин, амилаза), цитологический анализ и посев.

Особое диагностическое значение имеет *сывороточно-асцитический градиент* (СААГ), тесно коррелирующий со степенью портальной гипертензии. СААГ = альбумин сыворотки – альбумин АЖ. Значения СААГ 1,1 г/дл и выше в 80% случаев свидетельствуют в пользу ПГ как причины развития асцита, при показателе ниже 1,1 г/дл, необходимо исключить карциноматоз брюшины, туберкулез, панкреатит, нефротический синдром.

Осложнения парацентеза редки, наиболее часто встречаются подтекание АЖ из места пункции на протяжении нескольких дней, гематома брюшной стенки. Более серьезные осложнения составляют менее 0,2% и включают в себя повреждение органов брюшной полости либо нижней эпигастральной артерии.

Общие принципы лечения асцита. В соответствии с рекомендациями IAC пациенты с *1-й степенью* асцита не нуждаются в лечении и/или соблюдении диеты со сниженным содержанием натрия.

При *2-й степени* асцита назначается бессолевая диета, дополнительно — спиронолактон в начальной дозе 50–200 мг/сут или амилорид 5–10 мг/сут. Увеличение дозы спиронолактона осуществляется постепенно: шаг — 100 мг в 7 дней. Максимальная доза препарата составляет 400 мг/сут. Критерий эффективности проводимой терапии — уменьшение массы тела не менее чем на 2 кг в неделю. Неэффективность монотерапии спиронолактоном или развитие гиперкалиемии служит основанием для добавления фуросемида. Начальную дозу последнего (40 мг/сут) постепенно увеличивают на 40 мг каждые 7 дней до максимальной в 160 мг/сут. Спиронолактон назначается в дозе до 400 мг/сут, в случае гиперкалиемии применяется максимально допустимая доза. Наибольшее снижение массы тела для пациентов с асцитом без периферических отеков составляет 0,5 кг/сут, с асцитом и периферическими отеками — 1 кг/сут.

Следует отметить, что диуретическая терапия обязательно должна проводиться при тщательном мониторинговании состояния больного с учетом уровня его сознания, содержания электролитов сыворотки крови (натрий и калий). Снижение сывороточной концентрации натрия ниже 120 ммоль/л, прогрессирующая почечная недостаточность и углубление ПЭ служат показанием для срочной отмены диуретиков. При снижении сывороточной концентрации калия ниже 3 ммоль/л следует отменить фуросемид, при повышении концентрации выше 6 ммоль/л — отменить спиронолактон.

Пациентам с *3-й степенью* асцита проводят тотальный парацентез с назначением альбумина — 8 г на каждый удаленный литр АЖ в целях профилактики циркуляторных расстройств. Эта процедура безопасна, эффективна и имеет меньше побочных проявлений, чем диуретическая терапия. При эвакуации жидкости объемом более 5 л предпочтительно применять альбумин, а не плазмозамещающие растворы (декстран, полиглюкин и др.). В дальнейшем, ввиду задержки натрия у таких пациентов, им назначаются достаточно высокие дозы диуретиков в сочетании с бессолевой диетой.

Радикальный метод лечения ЦП, осложненного резистентным асцитом, — трансплантация,

что часто сопряжено с длительным наблюдением в Листе ожидания пересадки печени. Поэтому в течение периода, предшествующего операции, пациенты подвергаются TIPS или по необходимости им выполняется парацентез в сочетании с внутривенной инфузией альбумина 1 раз в 2–4 нед.

У части больных происходит инфицирование АЖ: в зависимости от количества нейтрофилов и результатов посева — это бактериальный асцит, спонтанный бактериальный перитонит, вторичный бактериальный перитонит, полимикробный бактериальный асцит. Для лечения используются антибактериальные препараты, преимущественно цефалоспорины 3-го поколения, возможно назначение фторхинолонов.

Другим грозным осложнением портальной гипертензии является **гепаторенальный синдром** (ГРС) — функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек. В той или иной степени выраженности он обнаруживается у большинства пациентов с ЦП и асцитом. Развивается в поздней фазе заболевания, когда у больного имеются выраженные нарушения гемодинамики, артериальная гипотензия, задержка натрия и дилуционная гипонатриемия. Возможны и ятрогенные причины этого осложнения — неадекватная мочегонная терапия, назначение нестероидных противовоспалительных средств, большое количество парацентезов без введения альбумина.

Диагностические критерии гепаторенального синдрома для больных ЦП (Salerno F. и соавт.):

- цирроз с асцитом;
- креатинин сыворотки крови выше 1,5 мг/дл (>133 мкмоль/л);
- не отмечается снижение сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) после 2-дневной отмены диуретической терапии и введения жидкости с альбумином (рекомендуемая доза альбумина 1 г/кг/сут до максимальной 100 г/сут);
- отсутствие других причин для развития почечной недостаточности (шок, сепсис, уменьшение объема циркулирующей плазмы, использование нефротоксичных лекарственных средств);
- исключены паренхиматозные заболевания почек при наличии протеинурии (>500 мг/сут), микрогематурии (>50 эритроцитов в поле зрения) и/или изменений почек при УЗИ.

Возможно развитие двух типов гепаторенального синдрома. ГРС 1-го типа протекает с быстрой декомпенсацией, уровень сывороточного креатинина обычно превышает 2,5 мг/дл. Этот синдром чаще возникает на фоне СБП, алкогольного гепатита или выполнения объемного парацентеза без последующего восполнения альбумином. Без лечения или пересадки печени больные с ГРС 1-го типа живут не более 2 нед. ГРС 2-го типа развивается у пациентов с декомпенсацией заболевания печени, тесно связан с резистентным асцитом, имеет медленное течение; почечная недостаточ-

ность менее выражена (креатинин сыворотки не превышает 1,5–2,5 мг/дл).

Основное значение в развитии ГРС имеет снижение почечного кровотока вследствие вазоконстрикции сосудов почек при вазодилатации сосудов органов брюшной полости. При повышении уровня вазодилаторов (оксид азота, простагландин, глюкагон) и уменьшении активации K^+ -каналов снижается сосудистый тонус. Глюкагон, уровень которого повышен при ЦП, уменьшает чувствительность мезентериальных артериол к катехоламинам и ангиотензину II, что вызывает вазодилатацию; системное АД снижается. Компенсаторно увеличивается сердечный выброс. В ответ на системную вазодилатацию в почках происходит выброс вазоконстрикторов, которые должны оказать системный и органный эффект. На ранних стадиях заболевания почки обеспечивают адекватную органный регуляцию гемодинамики за счет выработки собственных вазодилаторов. При наличии тяжелых осложнений цирроза (например, при СБП, выраженной печеночной недостаточности) развивается стойкая вазоконстрикция почек, так как включается механизм порочного круга, когда дефицит кровоснабжения вызывает еще больший выброс вазоконстрикторов. В таких случаях вазоконстрикция становится необратимой. Вследствие местной выработки большого количества вазодилаторов в мезентериальных сосудах их вазоконстрикция не наступает.

Гипотензия через барорецепторы приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. РААС активирована у большинства больных ЦП, а при развитии ГРС активность этого механизма значительно возрастает. Ангиотензин II вызывает спазм эфферентных артериол клубочков. Поэтому даже если почечный кровоток снижается, клубочковая фильтрация сохраняется.

Следующим по значимости вазоконстрикторным механизмом служит неосмоларно обусловленный подъем уровня антидиуретического гормона, или вазопрессина. Наличие гипонатриемии оказывает действие также через осмоларно-зависимый механизм активации. Вазопрессин вызывает вазоконстрикцию через V1-рецепторы сосудов, а увеличение канальцевой реабсорбции воды — через V2-рецепторы. В большей степени он вызывает мезентериальный вазоспазм, чем почечный.

Вазоконстрикция афферентных артериол приводит к снижению тока плазмы, клубочковой фильтрации и увеличению реабсорбции в канальцах натрия и воды. Большое значение в развитии ГРС имеет уменьшение объема (констрикция) мезангиальных клеток, которое сопровождается снижением клубочковой фильтрации. При ЦП повышены уровни эндотелина-1, лейкотриенов C4 и D4, которые также служат мощными вазо-

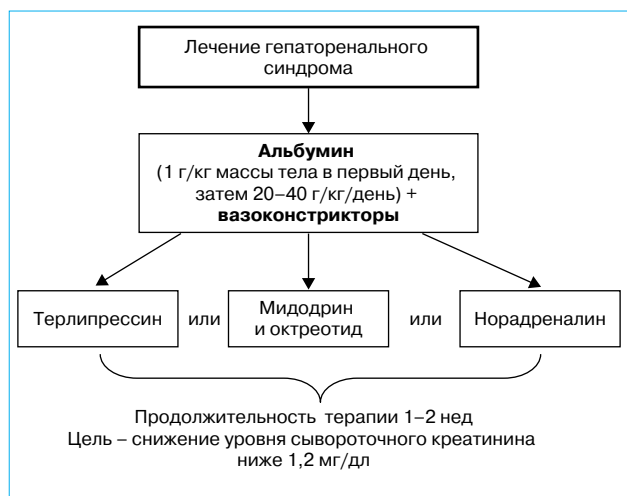


Рис. 4. Схема ведения пациентов с гепаторенальным синдромом

констрикторами. Свой вклад в развитие асцита и ГРС вносят и эйкозаноиды (простагландины, простаглицлины), оксид азота, лейкотриены, активация калликреинкининовой системы почек.

Специфических симптомов ГРС нет. Клинические признаки определяются сочетанием симптомов острой почечной недостаточности с прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. К типичным почечным признакам относятся олигурия, снижение фильтрационной функции почек с умеренным повышением уровня сыровоточного креатинина и азота мочевины крови. При этом концентрационная способность почек достаточно сохранна. Протеинурия, изменения в мочевом осадке при ГРС минимальны и обнаруживаются редко.

Общие принципы лечения гепаторенального синдрома (рис. 4). Лечение ГРС осуществляется на фоне продолжающейся терапии печеночной недостаточности. Лучшим методом лечения, несомненно, является пересадка печени. Из фармакологических средств препаратами выбора считаются системные вазоконстрикторы и плазмозаместители. Вазоконстрикторы назначают ввиду того, что начальным звеном в патогенезе ГРС служит расширение артерий внутренних органов, вызванное активацией эндогенных вазоконстрикторных систем с частичным спазмом почечных сосудов. Внутривенное введение терлипрессина — одного или вместе с альбумином как плазмозаместителем значительно улучшает функцию почек и снижает уровень сыровоточного креатинина ниже 1,5 мг/дл у 60–75% больных, леченных в течение 5 дней; повторных случаев развития ГРС не отмечалось. Мета-анализ 5 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с вовлечением 243 пациентов с ЦП и ГРС показал, что тер-

липрессин эффективнее плацебо в восстановлении функции почек [4]. Эти данные подтверждены мета-анализом 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 223 пациентов [11].

Альбумин назначают в первый день в дозе 1 г/кг массы тела, в последующие дни по 20–40 г, терлипрессин — по 0,5–1 мг внутривенно каждые 4–6 ч, максимальная доза 2 мг каждые 4 ч. Терлипрессин не применяется в ряде стран, например в США, там используется мидодрин (агонист α -адренорецепторов) совместно с альбумином и октреотидом (аналогом соматостатина и ингибитором глюкагона). Альбумин назначают в той же дозе, мидодрин — 7,5 мг (максимальная доза 12,5 мг) перорально 3 раза в день, октреотид 100 мкг (максимальная доза 200 мкг) подкожно 3 раза в день. Вместе с альбумином может применяться также норадреналин — другой агонист α -адренорецепторов, в дозе 0,5–3 мг/ч внутривенно капельно. Длительность лечения составляет 1–2 нед, до снижения уровня сыровоточного креатинина ниже 1,2 мг/дл.

Профилактика гепаторенального синдрома относится к важной задаче ведения таких пациентов. Есть две клинические ситуации, когда развитие ГРС можно предупредить — в частности, при спонтанном бактериальном перитоните и алкогольном гепатите. При СБП в день постановки диагноза назначают альбумин в дозе 1,5 г/кг массы тела внутривенно, в последующие 2 дня — по 1 г/кг. Введенный альбумин снижает частоту развития ГРС с 30 до 10% и улучшает выживаемость. Назначение пентоксифиллина 400 мг 2–3 раза в день перорально в течение месяца у больных алкогольным гепатитом снижает частоту ГРС и летальность с 35 и 46% до 8 и 24% соответственно.

Заключение

Таким образом, портальная гипертензия является одним из самых серьезных осложнений цирроза печени. Жизненный прогноз у данной категории пациентов чаще всего определяют кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, инфекционные осложнения и присоединяющаяся почечная недостаточность (гепаторенальный синдром). Поскольку важнейшим звеном этих состояний служит периферическая вазодилатация, назначение вазоконстрикторов (терлипрессина) патогенетически оправдано и приводит как к остановке острых кровотечений из ВРВ пищевода, так и к восстановлению работы почек при развитии функциональной почечной недостаточности.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. — С. 152–164.
1. Liver diseases and biliary tracts: Manual for doctors / ed.: V.T. Ivashkin. — 2nd revised and corrected edition. — М.: Publishing house «М-Vesti», 2005. — P. 152–164.
2. Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина, М.В. Маевской, Е.А. Федосьиной. — М.: Литтерра, 2011. — 59 с.
2. Treatment of liver cirrhosis complications: Methodical guidelines for doctors / eds.: V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, E.A. Fedosina. — М.: Litterra, 2011. — 59 p.
3. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment / eds. Arroyo V., Gines P., Rodes J., Schrier R.W. — Malden—Mass: Blackwell Science, 2005.
4. Fabrizi F., Dixit V., Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24, N 6. — P. 935–944.
5. Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 53. — P. 762–768.
6. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis // J. Hepatol. — 2005. — Vol. 42. — P. 85–92.
7. Garcia-Tsao G., Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 823–832.
8. Gines P., Cardenas A., Arroyo V., Rodes J. Management of cirrhosis and ascites // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 1646–1654.
9. Gines P., Schrier R. Renal failure in cirrhosis // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — P. 1279–1290.
10. Moore K.P., Wong F., Gines P. et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 238–266.
11. Sagi S.V., Mittal S., Kasturi K.S., Sood G.K. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 25, N 5. — P. 880–885.