

# Принципы диуретической терапии при лечении больных циррозом печени

А.И. Дядык, Т.Е. Куглер, И.С. Маловичко, Н.Ф. Яровая, И.В. Ракитская

Кафедра терапии ФИПО «Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького», г. Донецк

## Principles of diuretic therapy at liver cirrhosis

A.I. Dyadyk, T.Ye. Kugler, I.S. Malovichko, N.F. Yarovaya, I.V. Rakitskaya

Chair of internal diseases, faculty of internship training and postgraduate education, Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

**Цель обзора.** Представить основные положения лечебной тактики, используемой при отечном синдроме (асцит, гидроторакс, периферические отеки) у больных циррозом печени (ЦП).

**Основные положения.** ЦП в большинстве случаев диагностируют на стадии декомпенсации, когда ведущим синдромом является портальная гипертензия. Отечный синдром — наиболее частое проявление портальной гипертензии, ассоциирующееся с заметным ухудшением качества жизни, риском развития спонтанных бактериальных инфекций, гепаторенального синдрома и неблагоприятным прогнозом. Важное место среди мероприятий, направленных на устранение отечного синдрома и профилактику его рецидивов, занимает диуретическая терапия. Необходимо ориентироваться в спектре осложнений, обусловленных диуретиками (нарушение гемодинамики, электролитного баланса и кислотно-основного состояния), что позволит прогнозировать возможность их развития, своевремен-

**Aim of review.** To present the key points of medical approach for treatment of edema syndrome (ascites, hydrothorax, dependent edema) at liver cirrhosis (LC).

**Key points.** Most commonly LC is diagnosed at decompensated stage when portal hypertension becomes the leading syndrome. Generalized edema is the most common manifestation of portal hypertension which is associated with significant decrease in life quality, high risk of spontaneous bacterial complications, hepatorenal syndrome and poor prognosis. Diuretics play important role in the treatment of edema and prevention of relapses. The doctor should be aware of diuretic-related complications spectrum (hemodynamic, electrolytic, acid-base metabolism disorders) that will provide timely diagnostics and elimination and consequently, increase in treatment efficacy.

**Conclusion.** Therapeutic approach for edema syndrome at LC should be based on series of fundamental steps: edema pathophysiology understanding; comprehensive investigation of patients; assessment of edema

**Дядык Александр Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой терапии ФИПО ДНМУ

**Dyadyk Alexander I.** — MD, PhD, professor, honored scientist and engineer of Ukraine, head of the chair of internal diseases, faculty of internship training and postgraduate education, Gorky Donetsk National Medical University

**Маловичко Ирина Станиславовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФИПО ДНМУ

**Malovichko Irina S.** — MD, lecturer, chair of internal diseases, faculty of internship training and postgraduate education, Gorky Donetsk National Medical University

**Яровая Наталья Федоровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФИПО ДНМУ

**Yarovaya Natalya F.** — MD, lecturer, chair of internal diseases, faculty of internship training and postgraduate education, Gorky Donetsk National Medical University

**Ракитская Ирина Валерьевна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ФИПО ДНМУ

**Rakitskaya Irina V.** — MD, assistant-professor, chair of internal diseases, faculty of internship training and postgraduate education, Gorky Donetsk National Medical University

**Куглер Татьяна Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ФИПО ДНМУ. Контактная информация: kugler2@mail.ru

**Kugler Tatyana Ye.** — MD, assistant-professor, chair of internal diseases, faculty of internship training and postgraduate education, Gorky Donetsk National Medical University. Contact information: kugler2@mail.ru; 83003, Donetsk, Ilyicha Ave. 16

Поступила: 02.05.2017 / Received: 02.05.2017

но диагностировать и устранить, а следовательно, повысить эффективность лечения.

**Заключение.** Лечебная тактика при развитии отечного синдрома у больных ЦП должна базироваться на ряде фундаментальных подходов, включающих: понимание патофизиологии отечного синдрома; полноценное обследование больных; оценку тяжести отечного синдрома (в частности, асцита) и наличия осложнений; учет фармакологических характеристик диуретиков, их взаимодействия и побочных эффектов; применение альбумина или плазмозаменителей, вазоконстрикторов, проведение при необходимости трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и трансплантации печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензия, асцит, отеки, диуретики, гепаторенальный синдром.

**Для цитирования:** Дядык А.И., Куглер Т.Е., Маловичко И.С., Яровая Н.Ф., Ракитская И.В. Принципы диуретической терапии при лечении больных циррозом печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):48-56  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-48-56

severity and presence of complications; awareness of pharmacological features of diuretic drugs, their interaction and side effects; albumin or plasma substitutes administration, use of vasoconstrictors, transjugular intrahepatic portosystemic shunting and liver transplantation when required.

**Key words:** liver cirrhosis, portal hypertension, ascites, edema, diuretics, hepatorenal syndrome.

**For citation:** Dyadyk A.I., Kugler T.Ye., Malovichko I.S., Yarovaya N.F., Rakitskaya I.V. Principles of diuretic therapy at liver cirrhosis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):48-56  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-48-56

**Ц**ирроз печени (ЦП) — хроническое полиэтиологическое необратимое повреждение печени, характеризующееся нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы печени с формированием узлов регенерации в виде ложных долек и проявляющееся развитием портальной гипертензии, отечного синдрома и печеночно-клеточной недостаточности [1, 2]. Истинная распространенность ЦП недостаточно изучена. Очевидно, в большинстве случаев ЦП диагностируют на поздних стадиях поражения печени, т.е. на стадии декомпенсации. В экономически развитых странах ЦП входит в число шести основных причин смерти пациентов в возрасте 35–60 лет, а частота его развития, по разным данным, колеблется от 14 до 30 случаев на 100 000 населения [2, 3].

**Портальная гипертензия.** Ведущее проявление ЦП — *портальная гипертензия* (ПГ), частота развития которой приближается к 100%. ПГ ассоциируется с формированием portoкавальных шунтов (варикозное расширение вен пищевода и желудка, а также геморроидальных и подкожных вен околопупочной области), развитием отечного синдрома и многочисленных осложнений: кровотечения из анастомозов, спонтанных бактериальных инфекций, *гепаторенального синдрома* (ГРС), печеночной энцефалопатии) [1–3]. ПГ характеризуется увеличением градиента давления между портальным и кавальным венозными бассейнами. Клинически значимым считается уровень печеночного венозного градиента давления

10 мм рт. ст. и выше, когда развивается интенсивная коллатеральная циркуляция вследствие расширения коллатеральных вен с формированием множественных портосистемных шунтов [1].

Основным фактором, обуславливающим развитие ПГ при ЦП, является повышение сопротивления току крови в печени. Диффузный фиброз печени, нодулярная перестройка ее паренхимы, капилляризация синусоидов, наличие микротромбов во внутрипеченочной сосудистой сети приводят к дисфункции *синусоидальных эндотелиальных клеток* (СЭК), в норме продуцирующих вазоактивные субстанции, регулирующие синусоидальную резистентность. К ним относятся вазодилататорные агенты — оксид азота, простагландин E<sub>2</sub> и вазоконстрикторные — эндотелин-1, ангиотензин II, лейкотриены и норадреналин. Дисфункция СЭК ведет к повышению продукции вазоконстрикторов, чувствительности к ним и снижению уровня вазодилататоров. Конечным результатом этих процессов является нарушение синусоидальной релаксации с развитием вазоконстрикции во внутрипеченочной сосудистой сети [1].

**Отечный синдром (асцит, гидроторакс, периферические отеки).** Отечный синдром, развивающийся при ЦП, характеризуется наличием как асцита и гидроторакса, так и периферических отеков. Отечный синдром — наиболее частое проявление ЦП, ассоциирующееся с заметным ухудшением качества жизни больных, риском развития спонтанных бактериальных инфекций, ГРС и неблагоприятным прогнозом, т.е. существенным

снижением выживаемости больных. Асцит нередко является первым клиническим симптомом ЦП. Приблизительно у 50% больных компенсированным ЦП в течение 10 лет развивается асцит [3–8].

Прогностически неблагоприятные факторы, влияющие на выживаемость, — пожилой возраст, развитие гипонатриемии и ГРС [4]. Осложнения, развивающиеся у больных с асцитом, включают: спонтанный бактериальный перитонит, при котором летальность составляет 50–80%; спонтанную бактериальную эмпиему плевры; уменьшение *сердечного выброса* (СВ); высокое стояние диафрагмы с развитием гиповентиляции, ателектаза легких и риском возникновения легочной инфекции; снижение аппетита, абдоминальную боль и боль в спине; косметические проблемы.

Изложенное выше аргументирует необходимость проведения мероприятий, направленных на устранение отеочного синдрома и профилактику его рецидивов, среди которых важное место отводится *диуретической терапии* (ДТ). Подходы к ее проведению должны базироваться на понимании патофизиологии отеочного синдрома при ЦП, его осложнений (в частности, гипонатриемии и ГРС) и фармакологических параметрах используемых диуретических средств [4, 9–13].

**Патофизиология отеочного синдрома при ЦП.** В течение длительного времени активно обсуждаются механизмы формирования отеочного синдрома при ЦП. Так, согласно *теории «недостаточного наполнения» («under fill») циркуляции*, почечная ретенция натрия и воды является результатом гиповолемии с последующей стимуляцией продукции альдостерона. Вместе с тем у больных компенсированным ЦП нередко развивается гиперволемиа вследствие нарушения экскреции натрия и воды, что послужило основанием для создания *теории «переполнения» («overfill») циркуляции*. Согласно этой теории, неустановленный механизм, индуцированный ПГ, ведет к первоначальной почечной ретенции натрия и воды и формированию отеочного синдрома. Однако в такой ситуации почечная ретенция натрия и воды с развитием гиперволемии должна ассоциироваться со сниженными уровнями ренина, альдостерона, норадреналина и вазопрессина. Между тем уровни этих гормонов по мере перехода ЦП из компенсированного состояния (отсутствие отеочного синдрома) в декомпенсированное (его наличие) неуклонно повышаются.

Таким образом, *теория «переполнения» («overfill») циркуляции* также не в состоянии объяснить весь спектр механизмов почечной ретенции натрия и воды у больных декомпенсированным ЦП. Недавно предложенная *теория «системной артериальной вазодилатации»* достаточно аргументированно объясняет особенности гемодинамических и нейрогуморальных процессов, приводящих к формированию отеков

при декомпенсированном ЦП. Согласно этой теории, при декомпенсированном ЦП развивается *системная артериальная вазодилатация* (СAB), обуславливающая снижение *эффективного артериального объема крови* (ЭАОК) с активацией нейрогуморальных систем. Предполагают, что развитию СAB, а следовательно и снижению ЭАОК, предшествует вазодилатация в спланхнической циркуляции с участием ряда медиаторов, включающих субстанцию Р, вазоактивный интестинальный пептид, эндотоксин, глюкагон, оксид азота, которому отводится ведущая роль.

Как показано на рис. 1, ПГ индуцирует комплекс патофизиологических процессов, результатом которых является вазодилатация спланхнических артерий, ведущая к уменьшению ЭАОК. Нейрогуморальные и почечные механизмы, регулирующие метаболизм натрия и воды, ассоциируются с увеличением венозного объема крови и ЭАОК, который, однако, не достигает нормального уровня. В результате повышения венозного давления увеличивается капиллярное гидростатическое давление, что приводит к трансудации жидкости в интерстициальное пространство [10, 14].

**Стандартное обследование больных ЦП с отеочным синдромом.** Стандартное обследование больного должно включать: физикальное обследование, общеклинические исследования крови и мочи, проведение функциональных печеночных и почечных проб, определение количества общего белка, его фракций и электролитов крови, проведение абдоминального *ультразвукового исследования* (УЗИ), фиброгастроуденоскопии и парцентеза с полноценным исследованием асцитической жидкости (цитоз, бактериологическое исследование, уровни белка, альбумина, глюкозы, соотношение уровней альбумина в асцитической жидкости и сыворотке крови).

#### **Общие требования к проведению диуретической терапии у больных ЦП с отеочным синдромом**

- Лечебная тактика должна включать ограничение потребления поваренной соли (3–6 г/сут) и исключение приема алкоголя.
- Проведение ДТ показано «стабильным» больным, т.е. при отсутствии варикозных кровотечений и бактериальной инфекции.
- В начале ДТ следует применять минимальные эффективные дозы диуретиков.
- При необходимости показано титрование доз диуретиков с постепенным их повышением до достижения клинического эффекта.
- Интенсивность ДТ должна определяться динамикой диуреза и *массы тела* (МТ). При асците и отсутствии периферических отеков ежедневное уменьшение МТ не должно превышать 0,5 кг, при их наличии — не более 1 кг. При такой

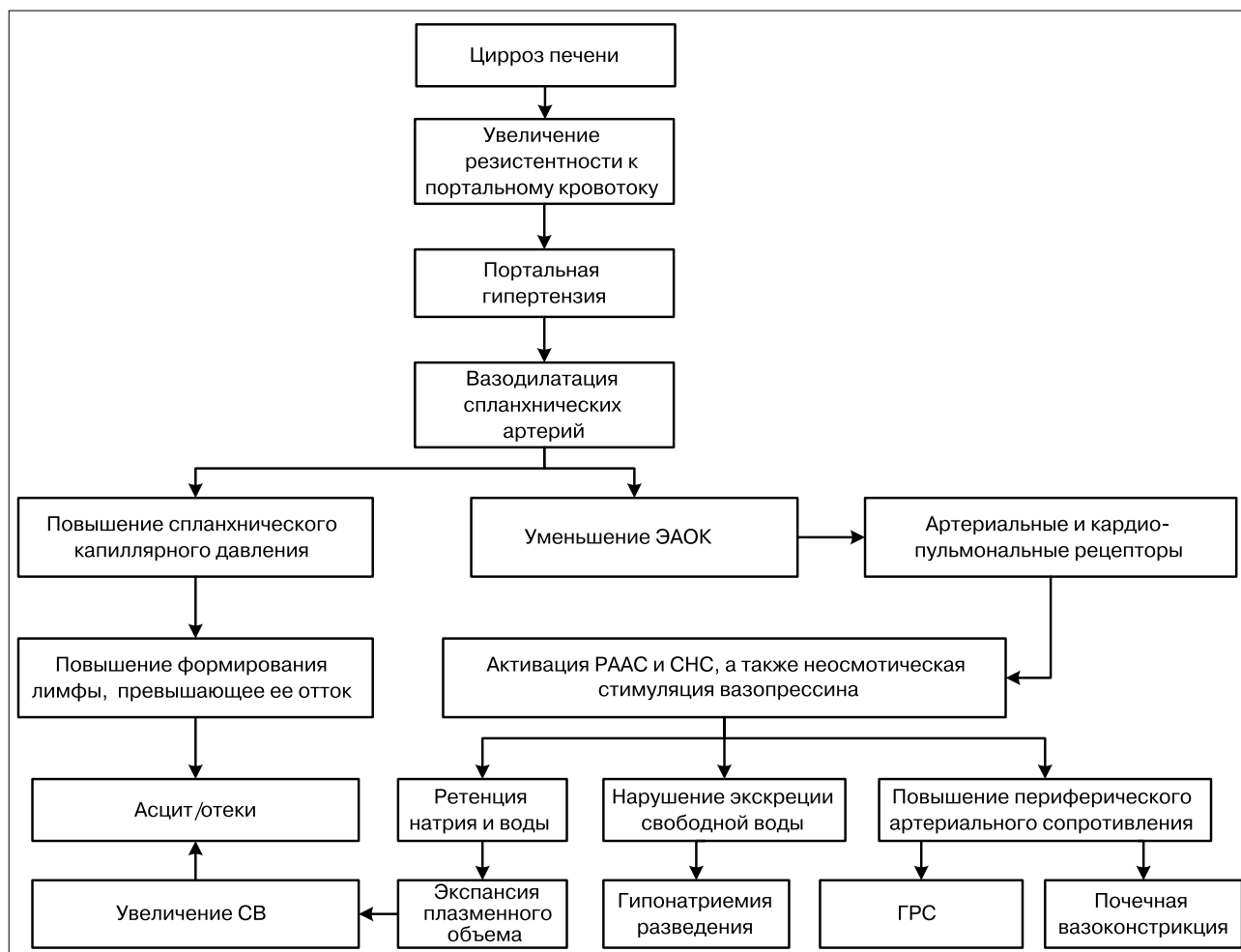


Рис. Патогенез отечного синдрома при декомпенсированном ЦП [10, 14]

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СНС – симпатическая нервная система

Fig. Edema syndrome pathogenesis at decompensated LC [10, 14]. RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system, SNS - sympathetic nervous system

динамике МТ снижается риск развития циркуляторных нарушений.

• При проведении ДТ необходим строгий контроль артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня электролитов крови (прежде всего  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}^{2+}$ ), креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а в ряде случаев – гормонов (ангиотензина II, альдостерона и вазопрессина). При развитии/наличии диуретической резистентности показано определение почечной экскреции натрия.

• Быстрое прекращение ДТ сопряжено с риском развития синдрома «рикошета» («отскока») и рецидива отечного синдрома.

• Неприемлемо применение калийсберегающих диуретиков (КСД) при развитии ГРС.

• Петлевые (ПД) и тиазидовые (ТД) диуретики следует отменять при гипокалиемии (уровень калия менее 3,0 мэкв/л), а КСД – при гиперкалиемии (уровень калия более 5,5 мэкв/л).

• Малоприемлемо применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов ангиотензина II (АРАГII) в связи с высоким риском развития артериальной

Таблица 1

#### Определение степени тяжести асцита

Степень тяжести	Диагностические критерии
1-я	Минимальный асцит, выявляемый только при УЗИ
2-я	Умеренный асцит, устанавливаемый при УЗИ и физикальном обследовании
3-я	Большой (напряженный) асцит с выраженным увеличением живота

гипотензии (особенно при их комбинации с диуретиками).

Лечебная тактика при отечном синдроме у больных с ЦП должна определяться как тяжестью асцита, так и наличием или отсутствием периферических отеков. В табл. 1 дана характеристика асцита по степени тяжести. Кроме того, выделяют **резистентный (рефрактерный) асцит**.

Лечение должно быть направлено на достижение негативного баланса натрия путем уменьшения его потребления до 120 ммоль/сут (4,6–6,9 г поваренной соли) и применения диуретиков. При этом нет необходимости в строгом ограничении потребления жидкости и соблюдении постельного режима.

**Диуретическая терапия.** Понимание изменений фармакокинетики и фармакодинамики диуретиков при различных клинических ситуациях является ключевым моментом в достижении оптимального диуретического эффекта. Так, у больных с почечной недостаточностью нарушение диуретического ответа связано с фармакокинетическими проблемами. У больных с хронической сердечной недостаточностью и ЦП сниженный диуретический ответ, наоборот, обусловлен нарушениями фармакодинамики диуретиков, а у пациентов с нефротическим синдромом — нарушениями как фармакокинетики, так и фармакодинамики [15–20].

**Осложнения диуретической терапии.** Применение диуретиков сопряжено с риском развития побочных эффектов, характер которых зависит от класса диуретиков, их дозировок, продолжительности использования, функционального состояния печени и почек, возраста пациентов, наличия сопутствующих заболеваний, взаимодействия с другими препаратами. Важно ориентироваться в спектре осложнений ДТ, что позволит прогнозировать возможность их развития, своевременно диагностировать и устранить, а следовательно, повысить эффективность лечения [17–19, 21, 22]. Среди осложнений лечения диуретиками, способных влиять не только на эффективность ДТ, но также на выживаемость больных с ЦП и отечным синдромом, выделяют нарушения гемодинамики, электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

**Нарушение гемодинамики.** Применение ПД и в меньшей мере ТД (и особенно их комбинации) сопряжено с риском существенного уменьшения экстрацеллюлярного объема жидкости, в частности ЭАОК, что ведет к активации РААС и СНС, а следовательно, к нарушению перфузии жизненно важных органов, в том числе почек. При этом возможно развитие почечной дисфункции, а в случае наличия ЦП — ГРС. Кроме того, у больных с ЦП нередко развивается артериальная гипотензия (в частности, ортостатическая). Риск возникновения таких осложнений повышен при использовании высоких дозировок ПД,

а также при их сочетании с ТД. В связи с этим при проведении ДТ необходим строгий контроль АД (в том числе в вертикальном положении), ЧСС, уровня креатинина сыворотки и СКФ [19, 19, 23].

**Гипокалиемия.** Применение диуретиков, действующих проксимальнее собирательных трубочек, ассоциируется с развитием гипокалиемии, степень выраженности которой зависит от класса диуретиков, их дозировок и продолжительности применения. При тяжелой гипокалиемии (уровни сывороточного калия ниже 3 мэкв/л) требуется ее немедленная коррекция, так как она ассоциируется с риском развития опасных для жизни вентрикулярных аритмий и рабдомиолиза. Риск развития гипокалиемии снижается при ограничении содержания поваренной соли в пище [17–19].

**Гиперкалиемия.** Лечение диуретиками, действующими на уровне собирательных трубочек, ассоциируется с риском развития гиперкалиемии, который повышается при применении КСД в комбинации с иАПФ или АРАПГ либо при почечной недостаточности. Наличие ГРС у больных ЦП также существенно повышает риск развития гиперкалиемии [18, 20].

**Гипонатриемия.** Применение некалийсберегающих диуретиков, прежде всего ТД и в меньшей мере ПД, может осложниться развитием гипонатриемии [17, 24, 25]. Гипонатриемия часто развивается при декомпенсированном ЦП вследствие неосмотической активации секреции вазопрессина, в результате чего формируется диспропорциональная ретенция воды относительно натрия. Характер клинических проявлений гипонатриемии зависит от ее выраженности. При легкой гипонатриемии (уровень натрия сыворотки 125–135 ммоль/л) выявляют неврологические расстройства, включающие нарушение внимания и координации. Тяжелая гипонатриемия (уровень натрия сыворотки ниже 120–125 ммоль/л) характеризуется возникновением припадков, апopleктических ударов, комы, рабдомиолиза. Развитие гипонатриемии при ЦП ассоциируется со снижением выживаемости.

**Нарушение кислотно-основного состояния.** Применение ПД и ТД у больных декомпенсированным ЦП может приводить к развитию метаболического алкалоза, что сопряжено с риском развития печеночной комы вследствие поступления аммония в головной мозг. Кроме того, при метаболическом алкалозе снижается диуретический эффект ПД и ТД, а следовательно, повышается риск развития диуретической резистентности. В то же время применение ингибиторов карбоангидразы и КСД ассоциируется с развитием метаболического ацидоза [17, 18]. Эффект ацетазоламида (диамокс, диакарб) обусловлен ингибированием фермента карбоангидразы, играющего главную роль в реабсорбции бикарбоната в прок-

симальных канальцах. Под его влиянием развивается метаболический ацидоз вследствие нарушения реабсорбции бикарбоната. Способность ацетазоламида вызывать метаболический ацидоз находит применение в лечении метаболического алкалоза, развивающегося в случае применения ПД и ТД при лечении больных декомпенсированным ЦП [17–19].

**Лечебная тактика при минимальном и умеренном асците.** В клинической практике используют два подхода к первоначальному назначению диуретиков больным с минимальным и умеренным асцитом (1-я и 2-я степени тяжести) при сохранной функции почек (нормальные уровни калия в сыворотке крови и СКФ).

При первом подходе («последовательный» режим) КСД (антагонисты альдостерона, амилорид, триамтерен) рассматривают как препараты первой линии. Предпочтение отдают антагонистам альдостерона, что аргументируется физиологией отечного синдрома при ЦП. В *контролируемых рандомизированных исследованиях* (КРИ) показана способность монотерапии высоких дозировок (50–400 мг/сут) приводить к разрешению асцита/отеков в течение 3–4 нед. Такая позиция мотивируется тем, что: монотерапия спиронолактоном более эффективна, чем монотерапия фуросемидом; спиронолактон, являющийся диуретиком пролонгированного действия, можно применять один раз в сутки в отличие от ПД и ТД; применение КСД не приводит к развитию гипокалиемии, ассоциируемой с увеличением продукции аммония и развитием/прогрессированием печеночной энцефалопатии.

Терапия спиронолактоном может осложняться развитием гинекомастии, в связи с чем показана его замена на эплеренон, являющийся более селективным антагонистом минералокортикоидных рецепторов. В ряде случаев в качестве альтернативы антагонистам альдостерона могут быть использованы КСД амилорид или триамтерен, диуретическая эффективность которых уступает таковой спиронолактона. При недостаточном терапевтическом эффекте КСД в дальнейшем назначают ПД или ТД в небольших первоначальных дозах (фуросемид 20–40 мг/сут, торасемид 10–20 мг/сут, гидрохлортиазид 25 мг/сут), которые при необходимости постепенно (1 раз в 7 дней) повышают до пороговых значений (спиронолактон 400 мг/сут, фуросемид 160 мг/сут, гидрохлортиазид 100 мг/сут).

При втором подходе («комбинированный» режим) первоначально назначают комбинацию КСД с ПД или ТД в тех же начальных дозировках, как и при использовании «последовательного» режима, которые в дальнейшем повышают в случае необходимости [3, 9, 10, 14, 17, 26–28].

В ряде исследований были изучены достоинства и недостатки «последовательного» и «комби-

нированного» режимов ДТ при отежном синдроме у больных декомпенсированным ЦП. Результаты этих исследований неоднозначны. Так, J. Santos и соавт. [29] не выявили различий в скорости разрешения асцита, нарастании диуреза и частоте развития осложнений в группе больных, получавших монотерапию спиронолактоном, по сравнению с больными, которым проводили комбинированную ДТ, включавшую спиронолактон и фуросемид. P. Angeli и соавт. [26] отметили, что побочные эффекты (в частности, гиперкалиемия) чаще возникали у больных, получавших последовательную терапию, а число больных с разрешившимся асцитом без увеличения дозировок диуретиков оказалось больше в группе комбинированной терапии. При дополнительном анализе этих исследований показано, что преимущества «комбинированного» режима отмечены только у больных с рецидивами асцита, а не у больных с впервые сформировавшимся асцитом [30].

По мнению экспертов, обозначенных в Рекомендациях EASL (Европейская ассоциация по изучению печени) [30] и Рекомендациях AASLD (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени) [3], а также других специалистов [10, 14, 26, 29], **при первом эпизоде асцита** (1-я и 2-я степени тяжести) приемлемо проведение терапии антагонистами альдостерона: спиронолактон по 25–50 мг/сут с увеличением дозы до максимальной (400 мг/сут) в случае необходимости или эплеренон в тех же дозировках. При недостаточном ответе больных на терапию антагонистами альдостерона в максимальной дозе показано назначение ТД или ПД, начиная с минимальных дозировок (гидрохлортиазид 25 мг/сут и фуросемид 20 мг/сут) и увеличивая их до максимальных суточных (100 и 160 мг соответственно). Вместо фуросемида можно использовать торасемид, начиная с минимальных дозировок (5–10 мг/сут) и повышая их до 100 мг/сут. При недостаточном ответе на двухкомпонентную ДТ (антагонисты альдостерона в сочетании с ТД или ПД) приемлема трехкомпонентная ДТ (антагонисты альдостерона, ТД и ПД). Следует отметить, что трехкомпонентная ДТ сопряжена с увеличением риска возникновения таких осложнений, как артериальная гипотензия, гипокалиемия и гипонатриемия.

**При рецидивах асцита** больные должны первоначально получать комбинированную терапию диуретиками (антагонисты альдостерона в сочетании с ТД или ПД) в начальных дозировках, которые последовательно повышают, как показано выше при характеристике «последовательного» режима ДТ. После разрешения асцита/отеков нужно постепенно снижать дозировки диуретиков и в последующем, если возможно, отменить их. Необходима особая осторожность в начале ДТ у больных с почечной недостаточностью, гипонатриемией и гипо- или гиперкалиемией. При этих

клинических ситуациях необходимо мониторирование сывороточных уровней креатинина, натрия, калия и СКФ. Все диуретики должны быть отменены при тяжелой гипонатриемии (сывороточная концентрация натрия 120 ммоль/л и ниже), прогрессировании почечной недостаточности, развитии и нарастании печеночной энцефалопатии или появлении судорог. Следует отменить ПД или ТД при тяжелой гипокалиемии (сывороточные уровни калия 3 ммоль/л и ниже) и КСД при тяжелой гиперкалиемии (сывороточные уровни калия 6 ммоль/л и выше).

**Лечебная тактика при напряженном асците.** При напряженном асците терапией первой линии является парацентез с удалением большого количества жидкости (УБКЖ). Такая тактика базируется на результатах КРИ, продемонстрировавших, что УБКЖ в комбинации с инфузией альбумина более эффективно, чем агрессивная ДТ (пороговые значения ПД и ТД – фуросемида 160 мг/сут и гидрохлортиазида 100 мг/сут). УБКЖ безопаснее, чем агрессивная ДТ, и характеризуется более низкой частотой развития и степенью тяжести гипонатриемии, печеночной энцефалопатии и почечной недостаточности. Риск возникновения таких локальных осложнений, как кровотечения и перфорации кишечника, очень низкий. При УБКЖ уменьшается продолжительность пребывания больного в стационаре, но различия с ДТ в частоте повторных госпитализаций и показателях выживаемости больных отсутствуют.

УБКЖ при парацентезе ассоциируется с развитием циркуляторной дисфункции, характеризующейся уменьшением ЭАОК и объема циркулирующей плазмы, – состояния, известного как *постпарацентозная циркуляторная дисфункция* (ППЦД). ППЦД ассоциируется с активацией механизмов, сохраняющих циркуляторный гомеостазис, оказывающих неблагоприятное воздействие на больного с ЦП, включающее: быструю аккумуляцию асцита; развитие ГРС и/или ретенции воды, ведущей к гипонатриемии разведения (приблизительно у 20% больных); повышение порталного давления на сосудистую систему печени в результате активации вазоконстрикторных систем; снижение показателей выживаемости больных.

Применение альбумина – наиболее эффективный подход к превентированию ППЦД с УБКЖ. Для превентирования ППЦД альбумин эффективнее плазмозаменителей (декстран-70, полиглюкин). При удалении менее 5 л асцитической жидкости декстран (8 г на 1 л асцитической жидкости) или полиглюкин (150 мл на 1 л асцитической жидкости) демонстрируют такую же эффективность, как альбумин. В случае удаления более значительного количества асцитической жидкости альбумин эффективнее декстрана и полиглюки-

на. Парацентез с УБКЖ является первоочередной лечебной процедурой, но он не влияет на причину ретенции натрия и воды, поэтому после парацентеза необходимо проведение ДТ для превентирования реаккумуляции асцита [30].

**Лечебная тактика при резистентном асците.** По определению Интернационального клуба асцитов (International Ascites Club), асцит, который не может быть устранен или быстро рецидивирует после парацентеза с УБКЖ, несмотря на проведение оптимальной ДТ, обозначают как резистентный. Частота его развития составляет 5–10%. Наличие *резистентного асцита* (РА) ассоциируется с развитием/усугублением артериальной гипотензии, гипонатриемии, ГРС и плохим прогнозом (выживаемость больных обычно не более 36 мес) [3, 8, 28, 30–35]. Лечебные подходы при РА включают УБКЖ с инфузией альбумина, продолжение ДТ, если она ассоциируется с натрийурезом, трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование и трансплантацию печени. В связи с тем что циркуляторная дисфункция и активация РААС и СНС играют ведущую роль в патогенезе РА, активно изучаются возможности вазоконстрикторов и антагонистов V<sub>2</sub>-рецепторов вазопрессина (ваптанов). В ряде исследований продемонстрирована способность ваптанов в комбинации с диуретиками в фиксированных дозах увеличивать диурез и снижать МТ [36–38].

**Гепаторенальный синдром.** У больных декомпенсированным ЦП нередко развивается почечная недостаточность, у большинства из них обусловленная ГРС. В формировании ГРС выделяют четыре фактора: развитие спланхической вазодилатации, ведущей к уменьшению ЭАОК и развитию артериальной гипотензии; активация РААС и СНС, обуславливающая почечную вазоконстрикцию и нарушение почечной ауторегуляции; нарушение сократительной способности миокарда вследствие развития цирротической кардиомиопатии; увеличение синтеза вазоактивных медиаторов (цистенил, лейкотриены, тромбоксан А<sub>2</sub>, эндотелин-1), нарушающих почечный кровоток и клубочковую фильтрацию.

ГРС является одним из наиболее тяжелых осложнений ЦП и ассоциируется с существенным снижением выживаемости больных [39]. **Критериями диагностики ГРС являются:** ЦП с асцитом; уровень креатинина сыворотки крови ниже 0,133 ммоль/л; отсутствие устойчивого улучшения почечной функции (уровень креатинина сыворотки крови ниже 133 ммоль/л) в течение по меньшей мере 2 дней после отмены диуретиков или экспансии объема крови путем инфузии альбумина (1 г/кг в сутки, максимально до 100 г/сут); отсутствие применения нефротоксичных препаратов; отсутствие паренхиматозных заболеваний почек, о чем свидетельствуют протеи-

нурия ниже 0,5 г/сут, гематурия не более 50 эритроцитов в поле зрения и нормальная ультразвуковая картина почек [30].

Различают два типа ГРС:

**1-й тип** — быстро прогрессирующее *острое поражение почек* (ОПП), развивающееся под влиянием преципитирующих факторов, среди которых заметное место занимает спонтанная бактериальная инфекция;

**2-й тип** — ГРС развивается у больных с резистентным асцитом и характеризуется медленным развитием почечной недостаточности. У больных с ГРС 2-го типа в конечном итоге может развиться ГРС 1-го типа (часто после спонтанного бактериального асцита).

**Лечебная тактика при гепаторенальном синдроме:**

- своевременное выявление инфекции;
- отмена диуретиков при развитии ГРС;
- нет доказательств эффективности парацетамола;
- отсутствуют доказательства эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов;
- показано применение вазоконстрикторов, включающих аналоги вазопрессина (терлипрессин),  $\alpha_1$ -адренергические агонисты (мидодрин), норадреналин, эффективность которых, проявляющаяся в улучшении системной гемодинамики и замедлении прогрессирования почечной недостаточности, продемонстрирована в КРИ [3, 28, 30, 39].

При проведении ДТ у больных с ЦП при наличии отека следует избегать применения *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), в том числе аспирина, в связи с риском развития гипонатриемии, диуретической резистентности и ОПП. НПВП инги-

бируют синтез почечных простагландинов, что ведет к снижению почечного кровотока и СКФ. Нежелательно использовать иАПФ и АРАП, в связи с тем что они могут индуцировать или усугублять развитие артериальной гипотензии. С большой осторожностью следует применять  $\alpha_1$ -адреноблокаторы (празозин), которые, несмотря на снижение портального давления, способны усиливать ретенцию натрия и усугублять отечный синдром. Применение нефротоксичных антибиотиков, прежде всего аминогликозидов, противопоказано. Контрастные препараты необходимо использовать по строжайшим показаниям в связи с риском развития ОПП и почечной недостаточности [3, 28, 30].

## Заключение

Цель лечебной тактики при ЦП — предотвращение развития отека (асцит, гидроторакс, периферические отеки), а при его формировании — использование медикаментозных подходов, включающих ограничение потребления поваренной соли и проведение оптимальной диуретической терапии. Лечебная тактика у больных с ЦП при развитии отека должна базироваться на ряде фундаментальных подходов: понимание патофизиологии отека; полноценное обследование больных; оценка тяжести отека (в частности, асцита) и наличия осложнений; учет фармакологических характеристик диуретиков, их взаимодействия и побочных эффектов; применение альбумина или плазмозаменителей, вазоконстрикторов, при необходимости проведение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и трансплантации печени.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы/References

1. Ge Phillip S., Runyon Bruce A. Treatment of Patients with Cirrhosis. N Engl J Med 2016; 375:767-77 DOI: 10.1056/NEJMra1504367.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(4):71-102 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedosyina Ye.A., Bessonova Ye.N., Pirogova I.Yu., Garbuzenko D.V. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):71-102].
3. Runyo B. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. Hepatology 2009; 49(6):2087-107.
4. Planas R., Montoliu S., Ballesté B. et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4(11):1385-94.
5. Ginès P., Quintero E., Arroyo V. et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. Hepatology 1987; 7:122-8.
6. Planas R., Ballesté B., Alvarez M.A. et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis: a study of 200 patients. J Hepatol 2004; 40:823-30.
7. Ginès A., Escorsell A., Ginès P. et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1993;105:229-36.
8. Singh V. et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. J Hepatol 2012; 56(2):348-54. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.027.



9. *Qavi A.H.* et al. Clinical Use of Diuretics in Heart Failure, Cirrhosis, and Nephrotic Syndrome. *Int J Nephrol* 2015; Article ID975934. DOI: 10.1155/2015/975934.
10. *Schrier R.W.* Use of diuretics in heart failure and cirrhosis. *Sem Nephrol* 2011;31(6):503-12. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.09.005.
11. *Schrier R.W., Gurevich A.K., Cadnapaphornchai M.A.* Pathogenesis and management of sodium and water retention in cardiac failure and cirrhosis. *Sem Nephrol* 2001;21(2):157-72. DOI: 10.1053/snep.2001.20933.
12. *Schrier R.W., Fasset R.G.* Pathogenesis of sodium and water retention in cardiac failure. *Renal Failure* 1998; 20(6):773-81. DOI: 10.3109/08860229809045175.
13. *Schrier R.W.* Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006;119(7, Suppl 1):47-53.
14. *Schrier R.W., Ellison D.H.* The edematous patient: cardiac failure, cirrhosis, and nephrotic syndrome. *Manual of Nephrology*; Lippincott Williams and Wilkins 2009; 1:2-27.
15. *Bernstein P.L., Ellison D.H.* Diuretics and salt transport along the nephron. *Sem Nephrol* 2011; 31(6): 475-82.
16. *Brater D.C.* Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. *Sem Nephrol* 2011;31(6):483-94.
17. *Ellison D.H., Hoorn E.J., Wilcox C.S.* Diuretics. *Hypertens Kidney* 2012;50:1879-916.
18. *Palmer B.F.* Metabolic complications associated with use of diuretics. *Sem Nephrol* 2011; 31(6):542-52.
19. *Roush G.C., Kaur R., Ernst M.E.* Diuretics: a review and update. *J Card Pharm Ther* 2014;19(1):5-13.
20. *Min B., White C.M.* A review of critical differences among loop, thiazide, and thiazide-like diuretics. *Hosp Pharmacol* 2009; 44 (2):129-49.
21. *Opie L.H., Kaplan N.M.* Diuretics. *Drugs for the heart*; ed. by L.H. Opie. Philadelphia: Saunders; 2009; 4:93-118.
22. *Smith H.* Diuretics: a review for the pharmacist. *S Afr Pharm J* 2014; 81(7):18-21.
23. *Li Y.R.* Diuretics. *Cardiovascular Diseases*; ed. by Y.R Li. New Jersey: John Wiley and Sons; 2015; 7:127-46.
24. *Sica D.A.* Diuretic use in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;8(2):100-9.
25. *Sica D.A., Carter B., Cushman W., Hamm L.* Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypert* 2011; 13(9):639-43.
26. *Angeli P., Fasolato S., Mazza E.* et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut* 2010; 59:98-104.
27. *Bernardi M.* Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 2010; 59:10-1.
28. *Runyo B.* Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis. *Hepatology* 2013; 57(4):1651-3.
29. *Santos J., Planas R., Pardo A.* et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003; 39:187-92.
30. *Gines P.* et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53:397-417.
31. *Guerava M.* et al. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: *Gines P., Arroyo V., Rodes J., Schrier R.W.*, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell; 2005:260-70.
32. *Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L., Dudley F.J.* et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164-76.
33. *Salerno F.* et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites% a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514-9.
34. *Guardiola J.* et al. External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2374-8.
35. *Moreau R., Deleque P.* et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004; 24:457-64.
36. *Gines P.* et al. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia. *Hepatology* 2008; 48:204-13.
37. *Gines P.* et al. Clinical trial: short term effects of combination of satavaptan, a selective vasopressin V receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatremia – a randomized, double blind, placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:834-45.
38. *Wong F.* et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53:283-90.
39. *Arroyo V., Fernandez J.* Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:517-26.