# Лечение осложнений цирроза печени

***Клинические рекомендации Российского Общества по Изучению Печени***

**Председатель авторской группы**

**академик РАН, профессор Ивашкин Владимир Трофимович,**

ГБОУ ВПО ≪Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова≫ Минздрава России, кафедра

пропедевтики внутренних болезней

**Авторская группа:**

**Маевская Марина Викторовна**, профессор

ГБОУ ВПО ≪Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова≫ Минздрава России, кафедра пропе-

девтики внутренних болезней.

**Павлов Чавдар Савов,** профессор

ГБОУ ВПО ≪Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова≫ Минздрава России, кафедра пропе-

девтики внутренних болезней.

**Федосьина Екатерина Александровна,** к.м.н.

ГБОУ ВПО ≪Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова≫ Минздрава России, кафедра пропе-

девтики внутренних болезней.

**Бессонова Елена Николаевна,** д.м.н.

Заведующая отделением гастроэнтерологии Свердловской областной клинической больницы №1

**Пирогова Ирина Юрьевна,** д.м.н.

Руководитель центра гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр «Лотос», г. Челябинск

**Гарбузенко Дмитрий Викторович,** профессор

[кафедра факультетской хирургии](http://www.chelsma.ru/education/kafedry/khirurgicheskikh-boleznej-i-urologii.html) [Южно-Уральского государственного медицинского университета](http://www.chelsma.ru/), г. Челябинск

# Лечение осложнений цирроза печени

***Клинические рекомендации Российского Общества по Изучению Печени***

**Резюме**

**Цель.** На основании современных исследований сформулировать рекомендации для врачей по диагностике и принципам лечения основных осложнений цирроза печени: печеночной энцефалопатии, асцита, гепаторенального синдрома, спонтанного бактериального перитонита, варикозных кровотечений, гипонатриемии разведения

**Основные положения**. В настоящее время выделяют следующие формы ПЭ в зависимости от причин, которые привели к ее развитию: **А -**печеночная энцефалопатия в результате острой печеночной недостаточности; **В** - портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени; **С -** печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени. Выделяют следующие стадии ПЭ: минимальная (латентная), 1-я (легкая), 2-я (средняя),   
3-я (тяжелая), 4-я (кома). Лечение ПЭ включает выявление и устранение разрешающих факторов, назначение очистительных клизм и антибиотиков (преимущественно не всасывающихся в просвете кишечника), препаратов лактулозы, орнитин-аспартата.

Асцит встречается более чем у 50 % больных с 10-летней историей заболевания печени. В практической работе очень удобна классификация Международного общества по изучению асцита (International Ascetic Club), которая подразделяет его на 3 степени в зависимости от его выраженности. Если правильное назначение мочегонных препаратов не приводит к уменьшению асцита, то его называют резистентным. Больным с напряженным асцитом выполняется лечебный объемный парацентез с обязательным исследованием асцитической жидкости. В зависимости от стадии асцита рекомендуется диета с/без сочетания с мочегонными препаратами.

Основным инфекционным осложнением ЦП служит спонтанный бактериальный перитонит, который характеризуется содержанием в асцитической жидкости нейтрофилов более 250 в 1 мм3 и отсутствием интраабдоминального источника инфекции. В лечении используются антибиотики широко спектра действия, преимущественно - цефалоспорины 3-го поколения.

Гепаторенальный синдром– функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек, выделяется ГРС 1 и 2 типа. Из фармакологических средств препаратами выбора считаются системные вазоконстрикторы и плазмозаменители (альбумин с соответствующим расчетом дозы).

Варикозное расширение вен пищевода и желудка с кровотечением из них – основное клиническое проявление портальной гипертензии. Лечение острых варикозных кровотечений включает комбинацию вазоактивных препаратов и эндоскопические процедуры (лигирование или склеротерапию).

Гипонатриемия разведения (уровень натрия сыворотки крови колеблется от 125 до 130 ммоль/л) встречается в среднем у трети внутригоспитальных больных с ЦП и асцитом, клинически может проявляться тошнотой, рвотой, апатией, анорексией, летаргией, судорогами, дезориентацией, головной болью. Первый шаг в лечении дилюционной гипонатриемии - ограничение введения жидкости и отмена диуретических препаратов.

**Заключение.** Правильно подобранная тактика лечения осложнений цирроза печени – очень трудная задача, но ее выполнение необходимо, что в частности позволит пациентам благополучно дождаться трансплантации органа.

**Ключевые слова**: цирроз печени, печеночная энцефалопатия, асцит, гепаторенальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, гипонатриемия разведения, диагностика, лечение

## Введение

Цирроз печени (ЦП) по определению ВОЗ – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию ряда хронических заболевании й печени. Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых к наиболее важным относятся следующие:

* Печеночная энцефалопатия
* Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка
* Асцит (с или без инфицирования асцитической жидкости)
* Гепаторенальный синдром
* Гипонатриемия разведения

Чаще всего для оценки тяжести состояния больных с ЦП применяется классификация по Child-Turcotte-Pugh (табл. 1).

Таблица 1

Классификация степени тяжести цирроза печени по Child-Turcotte-Pugh

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Баллы | | |
| 1 | 2 | 3 |
| Асцит | Нет | Небольшой | Умеренный/большой |
| Энцефалопатия | Нет | Небольшая/умеренная | Умеренная/выраженная |
| Уровень билирубина (мг/дл) | < 2.0 | 2 – 3 | > 3.0 |
| Уровень альбумина (мг/л) | > 3.5 | 2.8 – 3.5 | < 2.8 |
| Удлинение ПВ (сек.) | 1 – 3 | 4 – 6 | > 6.0 |
| Общее количество баллов | | | Класс |
| 5 – 6 | | | А |
| 7 – 9 | | | В |
| 10 – 15 | | | С |

При сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме 12 и более - 2 мес.

Другая оценочная шкала – MELD (Model for End-stage Liver Disease) была разработана в 2002 г. в США для определения очередности трансплантации печени в листе ожидания. Индекс MELD рассчитывается по следующей формуле:

MELD = 9,57Ln (уровень креатинина) + 3,78Ln(уровень общего билирубина) + 11,2(МНО) +6,43. MELD калькулятор (источник - www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel15.html)

Применяются следующие правила расчета: минимальное значение для любой из трех переменных – 1 мг/дл, максимальный возможный уровень креатинина – 4 мг/дл, максимальное значение для индекса MELD – 40.

Еще более точным методом оценки тяжести состояния больного циррозом печени и его очередности в листе ожидания пересадки печени является модификация этой шкалы - MELD Na, где наряду с вышеуказанными показателями, учитывается уровень Na больного. При использовании классификации MELD было выявлено, что она обладает большой достоверностью при прогнозировании летального исхода в течение трех месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Так, при MELD >35 баллов летальный исход прогнозируется в 80% случаев, при MELD от 20 до 34 баллов — в 10-60%, при MELD < 8 баллов — пациент является амбулаторным и требует активного наблюдения. Учитывая то, что пациенты с терминальной стадией хронического заболевания печения являются крайне не стабильной категорий больных, с частыми декомпенсациями основного процесса и развитием тяжелых осложнений, возникает необходимость регулярного пересчета MELD (таблица 2).

Таблица 2

***Необходимый режим переоценки MELD***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| MELD | Необходимость пересчета | Давность лабораторных исследований |
| ≥ 25 | Каждые 7 дней | 48 час |
| ≥24, но >18 | Каждый месяц | 7 дней |
| ≤ 18, но≥ 11 | Каждые 3 месяца | 14 дней |
| ≤ 11, но > 0 | Каждые 12 месяцев | 30 дней |

**Лечение пациентов с циррозом печени различной этиологии**

Тактика ведения пациентов с циррозом печени включает в себя с одной стороны лечение основного заболевания, приведшего к нарушению функции печени, что замедляет прогрессирование болезни; с другой - своевременную диагностику и лечение осложнений. Кроме того, при ведении пациентов с циррозом, в большей степени это касается больных с алкогольной болезнью печени, следует помнить о высокой вероятности поражения других органов и систем - сердца, почек, поджелудочной железы, центральной и периферической нервной системы, что необходимо учитывать при проведении обследования и выборе терапевтической тактики.

У пациентов с вирусной этиологией цирроза при условии компенсации функции печени возможно рассмотрение вопроса о противовирусном лечении. При этом необходимо взвесить предполагаемый риск развития побочных эффектов терапии и возможную пользу от ее проведения.

**Лечение пациентов с циррозом печени вирусной этиологии**

1. Пациенты с ЦП в исходе хронического гепатита В.

В первую очередь необходимо отметить, что уровень АЛТ не должен оказывать влияния на принятие решения о назначении противовирусного лечения, т.к он может быть нормальным при декомпенсации заболевания. У пациентов с ЦП класса А по шкале Child-Pugh могут использоваться препараты интерферонового ряда, однако при их применении необходимо помнить о риске развития инфекционных осложнений и декомпенсации функции печени у этой группы больных. Предпочтение следует отдавать аналогам нуклеоти-(зи)-дов, среди которых в России зарегистрированы ламивудин, телбивудин, тенофавир, энтекавир. Наиболее мощной противовирусной активностью обладают телбивудин и энтекавир, самый низкий барьер резистентности наблюдается у тенофавира и энтекавира. Пациентам с нарушением функции печени (ЦП классов В и С по шкале Child-Pugh) лечение проводится аналогами нуклеоти-(зи)-дов. Мониторирование состояния пациента, контроль за лабораторными показателями (клинический и биохимический анализы крови, спектр вирусных маркеров) проводится так же, как и у больных хроническим гепатитом В (ХГВ). В случае развития лекарственной резистентности, изменение лечения проводится согласно алгоритмам, разработанным для лечения пациентов с ХГВ.

Исследование уровня ДНК ВГВ должно выполняться очень тщательно — не менее одного раза в три месяца как минимум в течение первого года лечения. Как правило, пациенты с циррозом печени требуют очень длительной терапии, контроль за которой необходим в целях своевременной диагностики развития лекарственной резистентности и/или обострения патологического процесса. В клинических исследованиях показано, что длительная и адекватная супрессия ДНК ВГВ может стабилизировать пациентов и предупреждать прогрессирование заболевания и декомпенсацию функции печени, а также приводить к обратному развитию фиброза и даже цирроза печени. И все же, несмотря на вирусологическую ремиссию на фоне приема аналогов нуклеозидов/нуклеотидов, пациенты с циррозом печени должны мониторироваться на предмет развития ГЦК.

Прекратить противовирусное лечение пациентам с циррозом печени можно только в следующих ситуациях:

• HBeAg-позитивным пациентам в случае достижения сероконверсии по е-антигену (образование анти-НВе) или клиренса HBsAg и образования анти-HBs (что считается идеальной ситуацией) и проведения после этого консолидирующей терапии в течение не менее года;

• HBeAg-негативным пациентам — в случае клиренса HBsAg и образования анти-HBs и проведения после этого консолидирующей терапии в течение не менее года.

Пациенты с декомпенсированной функцией печени являются кандидатами для пересадки печени. Противовирусное лечение таким пациентам назначается вне зависимости от уровня ДНК ВГВ. Препараты интерферона им противопоказаны, а среди аналогов нуклеозидов/нуклеотидов предпочтение должно отдаваться энтекавиру и тенофовиру. Пациентам с декомпенсированой функцией печени энтекавир назначается в дозе 1 мг в сутки в отличие от дозы 0,5 мг в сутки для пациентов с компенсированной функцией печени. Как показали последние исследования, энтекавир и тенофовир безопасны для пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Более того, функция печени у этих пациентов может улучшаться через 3–6 мес терапии, что позволяет в ряде случаев избежать трансплантации печени. Лечение нужно проводить пожизненно. Риск развития ГЦК у этих пациентов остается высоким, что требует регулярного наблюдения. В отсутствие улучшения функции печени необходима трансплантация. ДНК ВГВ на момент выполнения операции должна быть неопределяемой, лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов необходимо продолжать, что снижает риск инфицирования трансплантата.

2. Пациенты с ЦП в исходе хронического гепатита D.

Показаниями к противовирусной терапии у данной группы больных служат стадия заболевания (цирроз печени) и определяемый уровень HDVRNA. Больным с ЦП класса А по Child-Pugh может быть назначен пегилированный или стандартный интерферон по схемам, разработанным для лечения хронического гепатита D при условии тщательного мониторирования побочных эффектов. Больным ЦП класса В и С препараты интерферона противопоказаны. Больные с ЦП класса С по Child-Pugh должны включаться в листы ожидания трансплантации печени.

Интерферонотерапия предусматривает введение больших доз стандартного интерферона (5–10 млн МЕ в день) трижды в неделю длительным курсом (не меньше 12 мес) или терапию пегилированным интерфероном в стандартных для ХГВ дозах. При плохой переносимости допустимо снижение дозы интерферона или подбор индивидуальной дозы в каждом конкретном случае. В случае развития таких побочных эффектов противовирусного лечения как анемия и лейкопения, возможно использование соответствующих факторов роста. Лечение и наблюдение за этими пациентами должно проводиться только в специализированных лечебных учреждениях с большим опытом проведеня проивовирусной терапии.

Оценка эффективности лечения проводится не ранее чем через 24–48 нед лечения и оценивается по наличию или отсутствию РНК ВГD в крови или ее уровня в крови. Лечение требуется проводить не менее года, имеются данные, что продление терапии на более длительный срок (2 и более года) увеличивает вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа, однако оптимальная длительность лечения не установлена. У 25–40% пациентов удается достичь устойчивого вирусологического ответа (неопределяемый уровень РНК ВГD) в сочетании с улучшением гистологии печени. Однако до настоящего времени не установлено, как долго должно регистрироваться отсутствие РНК ВГD в крови после отмены терапии, чтобы можно было констатировать устойчивый вирусологический ответ. Нуклеози(ти)дные аналоги не воздействуют на вирус гепатита дельта, но лечение этими препаратами может быть назначено пациентам с наличием активной репликации ВГВ — с постоянным или флюктуирующим уровнем вирусной нагрузки ДНК ВГВ выше 2000 ME/мл .

3. Пациенты с циррозом печени в исходе хронического гепатита С

Показаниями для проведения противовирусной терапии у данной категории пациентов заболевания (цирроз печени) и наличия определяемого уровня HCV RNA в сыворотке крови.

У пациентов с ЦП класса А по Child-Pugh возможно проведение противовирусной терапии тройной схемой, разработанной для лечения хронического гепатита С. В случае достижения УВО сопровождается достоверным уменьшением риска развития декомпенсации функции печени и ГЦК, повышением вероятности обратного развития фиброза. Частота достижения УВО у больных с выраженным фиброзом и циррозом печени несколько меньше в сравнении с частотой УВО у пациентов с F <2. В процессе проведения ПВТ эти пациенты должны более часто и тщательно наблюдаться. По индивидуальным показаниям в случае развития цитопений у них могут быть применены факторы роста (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста для увеличения числа нейтрофилов, эритропоэтин в случае развития анемии, тромбоцитарный фактор роста в случае развития тромбоцитопении).

Правила дозирования препаратов, продолжительность терапии указаны в «Рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С», утвержденных МЗ России в 2014 г. Скрининг ГЦК у пациентов с циррозом печени проводится 1 раз в 6 мес с определением уровня АФП и проведением УЗИ печени даже в тех случаях, когда ПВТ проведена успешно и УВО достигнут. ПВТ на основе применения пегилированного интерферона противопоказана пациентам с циррозом печени и количеством баллов по Чайлд-Пью более 7 в связи с риском развития декомпенсации функции печени. Больным ЦП классов В по шкале Child-Pugh препараты интерферона могут быть назначены строго по индивидуальным показаниям, необходим тщательный анализ вероятности успеха лечения и риска побочных действий. Для этой категории пациентов предпочтительно назначение противовирусной терапии в безинтерфероновом режиме (ожидается регистрация этих препаратов в России).

**Лечение пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии**

У пациентов с алкогольным поражением печени, принимая во внимание патогенез заболевания, целесообразно назначение S-аденозилметионина. Рандомизированное контролированное исследование группы J. Mato продемонстрировало, что применение адеметионина при алкогольном циррозе класса А и В по Чайлду—Пью в дозе 1200 мг в сутки перорально на протяжении 2 лет обусловливает достоверно более низкую летальность или потребность в трансплантации печени по сравнению с группой плацебо (12% и 29% соответственно). В свете накопленных данных можно предположить, что положительный эффект адеметионина на течение алкогольного цирроза связан с его мембранопротективным и антиоксидантным действием, а также с подавлением продукции провоспалительных цитокинов (TNFα). Дополнительное благоприятное действие адеметионина обусловлено его антидепрессивным эффектом.

Стандартная схема применения S-аденозилметионина предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводят внутривенно капельно или струйно медленно в дозе 800 мг в день однократно в течение 2—3 недель; возможен внутримышечный путь введения. Затем больного переводят на пероральный прием препарата по 400 мг трижды в день на протяжении 4 недель и более. С целью повышения биодоступности рекомендуется принимать препарат между приемами пищи. Максимальный курс лечения не ограничен, т.к. S-аденозилметионин не обладает серьезными побочными эффектами.

У части пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии, в клинической картине заболевания доминируют симптомы хронического панкреатита (абдоминальная боль, метеоризм, стеаторея и т.д.). В таких ситуациях оправдано назначение препаратов панкреатина, выпускающихся в капсулах и содержащих высокую дозу действующего вещества в виде микросфер или микротаблеток, покрытых кислотозащитной оболочкой. Учитывая хорошую переносимость и низкую частоту развития побочных эффектов, включение ферментных препаратов в схему лечения пациентов с циррозом печени позволяет довольно быстро добиться уменьшения выраженности клинических симптомов панкреатита, что значительно повышает качество жизни больного.

**Лечение первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита** предполагает длительное назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты, что улучшает лабораторные показатели и несколько снижает выраженность клинических проявлений заболевания, однако не оказывает существенного влияния на продолжительность жизни данной категории больных.

## Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) - комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

Существует два основных механизма развития ПЭ. С одной стороны это выраженное снижение детоксицирующей функции печени вследствие острого или хронического заболевания. С другой стороны - формирование функциональных или органических шунтов между системами портального и общего кровообращения, что ведет к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения в головной мозг.

### Классификация

В настоящее время выделяют следующие формы ПЭ в зависимости от причин, которые привели к ее развитию

**А** Печеночная энцефалопатия в результате острой печеночной недостаточности

**В** Портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени

**С** Печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени

При хронических заболеваниях печени ПЭ проявляется в следующих формах:

* **Минимальная (ранее носившая название латентнтой ПЭ)**
* **Рецидивирующая**
* **Хроническая**

Минимальная печеночная энцефалопатия занимает особое место в практической деятельности врача, т.к. она трудна для диагностики, характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики, а также отсутствием изменений при регистрации спонтанной электроэнцефалограммы. Однако своевременное распознавание этой формы важно по двум следующим причинам:

1. частота минимальной ПЭ достигает 32-85 % вне зависимости от этиологии заболевания печени;
2. минимальная ПЭ опасна неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, например, при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций.

Хроническая персистирующая ПЭ наблюдается редко, преимущественно у больных с выраженными портосистемными коллатералями, в том числе созданными в результате хирургического вмешательства. У пациентов с такой формой ПЭ помимо типичной психоневрологической симптоматики, наблюдаются постепенно проявляющиеся симптомы миелопатии: атаксия, хореоатетоз, параплегия. Эти нарушения обычно необратимы и ведут к церебральной атрофии и деменции.

Хроническая рецидивирующая ПЭ чаще всего служит причиной госпитализаций больных с циррозом печени. В 90 % случаев в реализации очередного эпизода ПЭ участвуют разрешающие (триггерные) факторы, которые перечислены в таблице 3.

Таблица 3.

*Триггерные факторы печеночной энцефалопатии*

|  |  |
| --- | --- |
| Группа факторов | Характеристика |
| Повышение поступления белка | Богатая белком диета (7-10%)  Желудочно-кишечное кровотечение (25-30%) |
| Повышение катаболизма белка | Дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гиперглюкагонемия |
| Факторы, снижающие детоксицирующую функцию печени | Алкоголь, лекарства, экзо- и эндотоксины, инфекция (10-18%)  Запор |
| Повышение уровня фактора некроза опухоли α - TNFα | Алкогольный гепатит тяжелого течения  Бактериальная транслокация |
| Связывание ГАМК-рецепторов | Производные бензодиазепина, барбитуровой кислоты, фенотиазина (10-15%) |
| Метаболические нарушения | Ацидоз, азотемия (25-30%), гипогликемия |
| Электролитные нарушения | Снижение концентрации калия, натрия, магния, повышение уровня марганца в сыворотке крови |
| Циркуляторные нарушения | Гиповолемия, гипоксия |
| Подавление синтеза мочевины | Диуретики (25-30%), уменьшение уровня цинка, ацидоз |

### Клинические признаки и симптомы

Для оценки жизненного прогноза пациента необходимо правильно определить стадию ПЭ, так как этот критерий входит в систему оценки тяжести цирроза – классификацию Чайлд-Пью (таблица 4). Необходимо помнить, что после появления клинически выраженной ПЭ в течение 1 года выживает 42% больных, а в течение 3 лет - всего 23%.

Таблица 4

*Стадии печеночной энцефалопатии*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Стадия*** | ***Состояние***  ***сознания*** | ***Интеллектуальный статус, поведение*** | ***Неврологический статус*** |
| ***Минимальная***  ***(латентная)*** | *Не изменено* | *Не изменены* | *Изменения выявляются при проведении психометрических тестов* |
| ***Стадия 1***  ***(легкая)*** | *Сонливость, нарушение ритма сна* | *Снижение внимания, трудность концентрации, забывчивость* | *Мелкоразмашистый тремор, изменение почерка* |
| ***Стадия 2***  ***(средняя)*** | *Летаргия или апатия* | *Дезориентация, неадекватное поведение* | *Астериксис, атаксия* |
| ***Стадия 3***  ***(тяжелая)*** | *Сомноленция, дезориентация* | *Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия* | *Астериксис, повышение рефлексов, спастичность* |
| ***Стадия 4***  ***(кома)*** | *Отсутствие сознания и реакции на боль* | *Отсутствует* | *Арефлексия, потеря тонуса* |

С целью оценки состояния сознания больного с ПЭ, в том числе в динамике на фоне терапии, может также применяться шкала Глазго *(таблица 5)*. Сумма баллов определяет сознание пациента от ясного (15 баллов) до атонической комы (3 балла).

Таблица 5

Шкала комы Глазго

|  |  |
| --- | --- |
| Критерии | Баллы |
| 1. Открывание глаз  * спонтанное * на звук * на боль * нет ответа  1. Речь  * связная * отдельные фразы * отдельные слова * бормотание * отсутствует  1. Движения  * по команде * локализация боли * отдергивание конечности на боль * патологические сгибательные движения * патологические разгибательные движения * отсутствуют | 4  3  2  1  5  4  3  2  1  6  5  4  3  2  1 |
| Сумма | 3-15 |

### Диагностика

Диагноз ПЭ устанавливают на основании клинических симптомов и клинико-лабораторных признаков нарушения функции печени. Необходимо оценить сознание,поведение, интеллект,неврологический статус (тремор, изменение почерка, психометрические тесты).

К клиническим проявлениям минимальной ПЭ относятся:

* *Нарушение зрительного восприятия*
* *Снижение внимания и памяти*
* *Замедление процесса мышления*
* *Нарушение концентрации внимания*
* *Снижение работоспособности*
* *Снижение быстроты реакции*
* *Раздражительность*

ПЭ также сопровождается изменениями электроэнцефалограммы (ЭЭГ), которые становятся явными на II стадии и проявляются уплощением кривой альфа-ритма с последующим появление тета- и дельта-активности. При ПЭ 0-1стадии ЭЭГ проводится с использованием вызванных зрительных потенциалов. Среди дополнительных методов исследования следует отметить определение уровня аммиака в артериальной крови, который повышен в 90 % случаев у пациентов с ПЭ. Наиболее чувствительным методом в диагностике минимальной ПЭ и оценке степени ее тяжести служит магнитно-резонансная спектроскопия. При исследовании выявляется повышение интенсивности сигнала T1 базальных ганглиев и белого вещества мозга, а также снижение соотношения миоинозитол/креатин и повышение пика глутамина в сером и белом веществе мозга. Все эти изменения коррелируют со степенью тяжести ПЭ. Чувствительность данного метода приближается к 100%.

С целью ранней диагностики ПЭ в клинической практике широко применяются психометрические тесты: связи чисел, число-буква, линии, почерка, арифметический, пересказа и др. Например, при выполнении теста связи чисел пациент соединяет линией цифры от 1 до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги (рис 1). Оценкой теста служит время, затраченное пациентом на его выполнение, включая время необходимое для исправления ошибок (таблица 6). Чувствительность психометрических тестов в выявлении ПЭ составляет 70-80%.

Рисунок 1.

Пример выполнения теста связи чисел.

**Ф.И.О. пациента**

**№ и/б**

**Время теста сек.**

**Дата**

Таблица 6

*Интерпретация результатов теста связи чисел*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, с | Баллы | Стадия ПЭ |
| < 40 | 0 | Нет |
| 41-60 | 1 | 0-1 |
| 61-90  91-120  > 120 | 2  3  4 | 1, 1-2  2  2-3 |

Группы пациентов, которые подлежат скрининговому обследованию для выявления ранних стадий ПЭ, представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Кто подлежит скринингу для выявления ранних стадий печеночной энцефалопатии среди больных с циррозом печени?

|  |  |
| --- | --- |
| Группа риска | Водители автотранспорта; лица тех профессий, которые требуют концентрации внимания и координации движений  *«Я испытываю трудности в выполнении привычной работы …»* |
| Пациенты, предъявляющие жалобы на когнитивные расстройства | Снижение внимания: *« Я часто путаю …»*  Снижение памяти: *«Я часто забываю …»* |
| Пациенты, неспособные выполнять рутинную работу | Для более точного представления о пациенте целесообразна беседа с родственниками и/или  Сослуживцами |

### Дифференциальный диагноз печеночной энцефалопатии

Латентное течение заболевания печени делает дифференциальный диагноз печеночной энцефалопатии достаточно сложным (таблица 8). Как правило, у таких пациентов, несмотря на отсутствие симптомов очагового поражения ЦНС, необоснованно предполагается нарушение мозгового кровообращения или психическое заболевание. При развернутых стадиях ПЭ могут выявляться рефлексы подошвенного разгибания или повышение глубоких сухожильных рефлексов, но при этом очаговая симптоматика анатомически непостоянна. Особенно опасно ошибочное применение в этих случаях диуретических и психотропных средств.

 Для разграничения описанных выше состояний очень важны такие методы исследования, как осмотр глазного дна, томография головного мозга, анализ спинномозговой жидкости. Последний метод позволяет исключить такие локальные процессы, как абсцесс мозга, субдуральная эмпиема, гематома, опухоль, туберкулома и т.д. особенно, если у пациента появляются менингеальные симптомы.

Клинические признаки ПЭ (описаны выше) неспецифичны и их практически невозможно отличить от других метаболических нарушений (уремия, гиперкапния, гипокалиемия). Выяснение истории заболевания, осмотр и биохимические исследования помогают выявлению заболевания печени, портальной гипертензии и, следовательно, определению печеночной природы энцефалопатии.

Таблица 8

*Дифференциальный диагноз печеночной энцефалопатии (по SchomerusH.)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Клинический  Признак | Субдуральная  гематома | Алкогольный  делирий | ПЭ |
| Типичный  симптом | Боль при поколачивании черепа | Галлюцинации | Астериксис |
| Анамнез | Травма(событие, которое часто забывается) | Абстиненция после длительного запоя | Разрешающие (триггерные) факторы |
| Дезориентация в пространстве и времени | Меняется | Выраженная | Появляется при ПЭ 2 ст. |
| Поведение | Меняется | Очень беспокойное, агрессивное | Спокойное, при ПЭ 3 ст. может быть агрессивным |
| Галлюцинации. страх | Не характерно | Ярко выражены | Очень редко |
| Моторика | Зависит от локализации гематомы | Сильное моторное беспокойство | Замедление |
| Тремор | Не характерно | Мелко и среднеразмашистый | Астериксис |
| Речь | Зависит от локализации гематомы | Быстрая | Замедлена, смазана |
| Глазные симптомы | Изменение зрачка | - | - |
| Судороги | (+) | ++++ | - |

Всем пациентам с анамнестическими указаниями на хроническое злоупотребление алкоголем требуется обязательное исключение поражения печени, которое нередко протекает без какой-либо клинической симптоматики.

### Общие принципы лечения

1. *Устранение этиологического фактора заболевания печени* – в тех случаях, когда это возможно (например, в случае алкогольного цирроза).

2. *Устранение триггернных и отягощающих факторов ПЭ*: остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции и т.д.

3. *Санация кишечника* необходима для удаления азотсодержащих субстанций, что особенно важно в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора. Эффективно применение *высоких клизм,* позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. В качестве растворов предпочтительнее применение лактулозы (300 мл на 700 мл воды).

4. *Диета.* Белок в рационе больного ПЭ должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. Для предотвращения процессов катаболизма количество поступающего белка должно быть не менее 60 г/сут (на 2 – 3 стадиях ПЭ). После ликвидации признаков ПЭ суточное количество белка должно быть увеличено до 80-100 г/сут (1-1,5 г/кг). Необходимо учитывать, что у каждого больного циррозом свой порог переносимости пищевого белка, и при белковой интолерантности его дефицит нужно восполнять парентеральными инфузиями.

*Калорийность пищи* (1800-2500 ккал/сут) обеспечивается адекватным поступлением жиров (70-140 г) и углеводов (280-325 г). Углеводы способствуют уменьшению концентрации аммиака и триптофана в плазме, однако следует помнить, что больным циррозом свойственно развитие нарушения толерантности к глюкозе, что иногда требует назначения инсулина. Применение фруктозы, сорбитола и ксилитола нецелесообразно вследствие повышенного риска лактат-ацидоза.

Учитывая способность пищевых волокон стимулировать рост бифидо- и лактобактерий, снижать проницаемость кишечной стенки, адсорбировать токсические субстанции, возможно их использование для уменьшения степени бактериальной транслокации у больных ЦП, осложненном асцитом и, соответственно, профилактики спонтанного бактериального перитонита.

Пища больного циррозом печени должна также содержать адекватные количества витаминов и микроэлементов; при нарушении всасывания витаминов показано их парентеральное введение.

1. *Медикаментозная терапия* включает применение лактулозы, орнитин-аспартата (способствуют связыванию аммиака) и антибиотиков (для подавления аммониепродуцирующей флоры)

*Лактулоза* назначается 2-3 раза в сутки, дозировка препарата индивидуальна; в качестве простого, но надежного критерия эффективности рассматривается увеличение частоты стула до 2-3 раз в сутки.

*Антибиотики* применяются в лечении печеночной энцефалопатии с целью подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры. В настоящее время одобрены следующие препараты рифаксимин, неомицин, метронидазол,. В последние годы предпочтение отдается более современному и безопасному рифаксимину-альфа.

Рифаксимин-альфа (Альфа Нормикс) имеет широкий спектр антибактериальной активности, воздействуя на большинство грамположительных и грамотрицательных как аэробных, так и анаэробных бактерий. Препарат практически не всасывается в желудочно–кишечном тракте, что было убедительно доказано в экспериментальных исследованиях на животных, а затем в клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентах с заболеваниями кишечника. Всасыванию рифаксимина-альфа препятствует наличие в его молекуле пиридоимидазо–группы, электрический заряд и ароматическое кольцо которой затрудняет прохождение через эпителий кишечника. Установлено, что при пероральном приеме рифаксимина-альфа натощак, в крови обнаруживается не более 0,4 % от принятой дозы.

Минимальное всасывание действующего вещества в плазму крови снижает риск возникновения системных побочных эффектов, внекишечных лекарственных взаимодействий с другими препаратами, а у пациентов с заболеваниями печени и почек нет необходимости в коррекции дозы.

В последние десятилетия эффективность рифаксимина-альфа активно изучалась в зарубежных и Российских плацебо-контролируемых исследованиях у больных циррозом печени с ПЭ от легкой до выраженной степени. Было доказано положительное действие рифаксимина-альфа как на уровень аммония в крови, так и динамику клинических проявлений ПЭ в условиях монотерапии, в комбинации с лактулозой, при непереносимости лактулозы, а также для профилактики ПЭ после портосистемного шунтирования. В ряде исследований было показано уменьшение числа госпитализаций на фоне приема рифаксимина-альфа у пациентов с рецидивирующей энцефалопатией. Рекомендуется следующая схема приема препарата: 1200 мг/сут (3табл х 200 мг х 2 р/день) в течение 7-10 дней, при необходимости постоянно- ежемесячно в течение длительного времени. При эффективности препарата возможно применение малых доз (1 табл х 2 раза в день) на протяжении нескольких месяцев и даже лет. При таком применении рифаксимина доказано достоверное снижение частоты госпитализаций больных по причине ПЭ.

Патогенетически обоснованным представляется назначение данного препарата для профилактики спонтанного бактериального перитонита и других инфекционных осложнений у больных с циррозом печени, клинические исследования в этом направлении продолжаются.

*L-орнитин-L-аспартат*. Принимая во внимание патогенез развития ПЭ, обосновано применение L-орнитин-L-аспартата (LOLA) для ее лечения. Орнитин и аспартат играют основную роль в превращении аммиака в мочевину. Орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата и служит стимулятором для одного из основных ферментов в цикле мочевины; аспартат также включается в цикл превращения аммиака и служит субстратом для синтеза глутамина. Таким образом, прием LOLA усиливает метаболизм аммиака, что способствует уменьшению клинических проявлений ПЭ. В течение последних 10 лет проведено несколько рандомизированных исследований, показавших высокую эффективность и безопасность применения LOLAв лечении ПЭ.

LOLA (Гепа-мерц) выпускается как в виде раствора для внутривенной инфузии, так и в форме гранулята для перорального приема. Стандартная схема применения предусматривает внутривенное капельное введение 20-30 г препарата в течение 7-14 дней с последующим переходом на пероральный прием 9-18 г в сутки. Для достижения более быстрого и стойкого результата возможна комбинация внутривенного и перорального способа применения. Комбинированная терапия Гепа-мерцем и лактулозой способствует элиминации аммиака как из кишечника, так и из крови, что обусловливает суммацию лечебных эффектов. Следует помнить, что применение данного препарата должно быть ограничено при наличии патологии почек, протекающей с явлениями почечной недостаточности с повышенным уровнем креатинина.

   При побочном действии бензодиазепинов показано назначение антагониста бензодиазепиновых рецепторов – флумазенила. Препарат применяется внутривенно струйно в дозе 0,2-0,3 мг, затем капельно 5 мг/ч, после улучшения состояния - перорально в дозе 50 мг/сут, однако следует отметить его кратковременный эффект действия.

Для коррекции аминокислотного равновесия при ПЭ показано энтеральное или парентеральное назначение препаратов аминокислот с разветвленной боковой цепью для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов в головном мозге. Рекомендуемая дозировка – 0,3 г/кг/сут.

Эффективность проведенной терапии определяется по обратному развитию клинической симптоматики.

## Асцит

Асцит – патологическое накопление жидкости в брюшной полости, встречается более чем у 50 % больных с 10-летней историей заболевания печени и значительно ухудшает прогноз жизни пациентов с ЦП. В течение первого года от момента появления асцита выживает от 45 до 82 %больных, в течение пяти лет – менее 50 %.

### Клинические проявления

При объективном осмотре пациента можно обнаружить симптомы, характерные для заболеваний печени: «печеночные знаки», желтуху, энцефалопатию, гинекомастию, венозные коллатерали на передней брюшной стенке. При перкуссии над местом скопления свободной жидкости в брюшной полости (более 1,5 л свободной жидкости) вместо тимпанита определяется тупой звук. При напряженном асците пальпация внутренних органов затруднена, при этом печень и селезенка могут баллотировать.

### Классификация асцита

В практической работе очень удобна классификация, предложенная Международным клубом по изучению асцита (International Ascetic Club), которая включает 3 степени в зависимости от его выраженности. 1 степень - жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании, 2 степень проявляется симметричным увеличением живота, 3 степень представляет собой напряженный асцит. Если правильное назначение мочегонных препаратов не приводит к уменьшению асцита, то его называют резистентным, что встречается в10 % случаев среди больных с циррозом печени и асцитом (рисунок 2).Выживаемость таких пациентов в течение 1 года не превышает 50%. Диагностические критерии резистентного асцита указаны в таблице 9.

Таблица 9

Диагностические критерии резистентного асцита

1. Длительность лечения: интенсивная терапия мочегонными препаратами (максимальные дозировки: антагонисты альдостерона 400 мг/сут, фуросемид 160 мг/сут) в течение 1 недели при соблюдении диеты с содержанием соли до 5,2 г/сут
2. Отсутствие ответа на лечение: снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня
3. Ранний рецидив асцита: возврат асцита 2-3 степени в течение 4 недель от начала лечения
4. Осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов:
   * портосистемная энцефалопатия, развившаяся в отсутствие других провоцирующих факторов
   * почечная недостаточность вследствие диуретической терапии: повышение уровня сывороточного креатинина на 100% со значением > 2 мг/дл у пациентов, которые ответили на лечение диуретиками
   * гипонатриемия – понижение уровня сывороточного Na более, чем на 10 ммоль/л до уровня менее 125 ммоль/л
   * гипокалиемия – снижение уровня сывороточного К менее 3,5 ммоль/л
   * гиперкалиемия – повышение уровня сывороточного К более 5,5 ммоль/л

### Диагностика асцита

При обращении к врачу пациента с впервые выявленным асцитом обязательно исследование асцитической жидкости (АЖ) - абдоминальный парацентез. Цель – выявление причины возникновения асцита, следовательно, АЖ направляется на биохимическое и цитологическое исследование. Если пациенту с асцитом ранее уже был установлен и доказан диагноз цирроза печени, то показаниями к проведению диагностического парацентеза служат:

* факт госпитализации пациента
* признаки перитонита или инфекции
* печеночная энцефалопатия
* ухудшение функции почек
* желудочно-кишечное кровотечение (перед назначением антибиотиков)

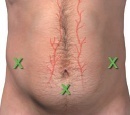
Больным с напряженным асцитом для облегчения их состояния и уменьшения одышки выполняется лечебный объемный парацентез.

*Противопоказания к проведению парацентеза.* **Парацентез** – процедура достаточно безопасная, при правильном ее проведении осложнения составляют менее 1%. *Подготовка к проведению парацентеза.* Забор асцитической жидкости проводят в стерильных условиях. Врач обязательно должен надеть перчатки и маску. Кожу пациента обрабатывают антисептиком, затем место прокола обкладывают стерильной тканью.

*Методика выполнения парацентеза и последующий уход за пациентом.* Эвакуация АЖ осуществляется при помощи мягкого катетера, который входит в состав стерильного набора для выполнения парацентеза. Катетер вводится на 2 см ниже пупка по срединной линии тела либо на 2-4 см медиальнее и выше переднего верхнего отростка подвздошной кости (рис. 2). Для предотвращения последующего подтекания АЖ, перед введением троакара кожа смещается вниз на 2 см.

Рисунок 2

Места введения катетера при выполнении парацентеза



Перед проведением парацентеза необходимо получить информированное согласие пациента на проведение процедуры (приложение 1).

### Исследование асцитической жидкости

Обычно АЖ прозрачна и имеет соломенный цвет, примесь крови наблюдается при злокачественном процессе в брюшной полости либо малом тазу, недавно проведенном парацентезе или выполнении инвазивных процедур. Электролитный состав АЖ аналогичен другим внеклеточным жидкостям. Так же в АЖ подсчитывают количество лейкоцитов (и их процентное соотношение), эритроцитов, осуществляют поиск атипичных клеток и бактерий. Подсчет лейкоцитов важен для выявления спонтанного бактериального перитонита (СБП), который встречается у 15% госпитализируемых пациентов с циррозом и асцитом. Содержание нейтрофилов > 250 клеток/мм3 (0,25 х 109/л) является критерием СБП при отсутствии перфораций или воспаления органов брюшной полости. Содержание эритроцитов при цирротическом асците обычно не превышает 1 тыс. клеток/мм3; геморрагический асцит (> 50 тыс. клеток/мм3) определяется у 2% пациентов с циррозом, из которых треть больных имеют гепатоцеллюлярный рак. У половины пациентов с геморрагическим асцитом причину его установить не удается.

При биохимическом исследовании в АЖ обычно определяют уровень общего белка, альбумина, глюкозы, амилазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), триглицеридов. Всем пациентам необходимо выполнять посев АЖ на стерильность. Для исследования на аэробную и анаэробную культуру, полученную АЖ следует немедленно поместить во флаконы с питательной средой и отправить в лабораторию. В многих исследованиях установлено, что немедленный посев асцитической жидкости на гемокультуру позволяет идентифицировать микроорганизм в 72-90% случаев СБП.



На основании полученных при исследовании АЖ данных необходимо провести дифференциальный диагноз асцита, этапы выполнения которого показаны на рисунке 3.

Рисунок 3. Этапы дифференциального диагноза между портальным, инфицированным, злокачественным и панкреатогенным асцитом (по Scholmerich J.).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | < 2,5 | **Белок (г/дл)** | > 3,0 |
|  | < 500 | **Количество клеток (мм3)** | > 500 |
| Портальный  асцит | < 45 | **Холестерин (мг/дл)** | < 45 |
| < 7,5 | **Фибронектин (мг/дл)** | > 7,5 |
|  | < 225 | **ЛДГ (ед/л)** | > 225 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Клеточный состав**  **(полиморфноядерные,**  **мононуклеарные)** | **+** |  |
|  | > 45 | **Холестерин (мг/дл)** |  |  |
|  | < 1 | **Соотношение глюкозы**  **(сыворотка/АЖ)** | > 1 |  |
| Злокачественный  асцит | < 4,5 | **Лактат (ммоль/л)** | > 4,5 | Инфицированный  асцит |
| > 10 | **Фибронектин** | < 10 |
|  | > 2,5 | **СЕА (нг/мл)** |  |  |
|  | > 250 | **α1-антитрипсин** |  |  |
|  | > 200 | **Ферритин (мг/дл)** |  |  |
|  | **-** | **Бактериология** | **+** |  |
|  | **+** | **Цитология** | **-** |  |
|  |  | **Амилаза↑, липаза↑** |  |  |
|  | **Амилаза: АЖ/сыворотки >1** | | |  |

Панкреатогенный асцит

Если цирротическая этиология асцита доказана, как правило, достаточно оценки содержания общего белка, альбумина, количества нейтрофилов в 1 мл АЖ и ее посева на стерильность.

Со степенью портальной гипертензии тесно коррелирует сывороточно-асцитический градиент альбумина (СААГ), который рассчитывается по следующей формуле:

СААГ = альбумин сыворотки – альбумин АЖ

Значения СААГ 1,1 г/дл и больше в 80 % случаев свидетельствуют в пользу портальной гипертензии как причины развития асцита (табл. 10).

Таблица 9.

Дифференциальный диагноз причин развития асцита в зависимости от уровня СААГ (по RimolaA.).

|  |  |
| --- | --- |
| Градиент ≥ 1,1 г/дл (портальная гипертензия) | Градиент < 1,1 г/дл |
| Цирроз печени  Алкогольный гепатит  Сердечная недостаточность  Тромбоз портальной вены  Синдром Бадда-Киари  Метастазы в печень | Карциноматоз брюшины  Туберкулезный перитонит  Панкреатический асцит  Билиарный асцит  Нефротический синдром  Серозит |

### Лечение асцита

В соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита, пациенты с первой степенью асцита не нуждаются в лечении и/или назначении диеты с ограничением соли (приложение 1).

При второй степени выраженности асцита пациенту назначается диета с ограничением поступающего с пищей натрия до 4.6 – 6.9 г соли в день, что означает приготовление пищи без добавления соли. В дополнение к диете назначается спиронолактон (верошпирон) в начальной дозировке 50-200 мг/сутки или амилорид 5-10 мг/сутки. Увеличение дозы верошпирона осуществляется постепенно: шаг – 100 мг в 7 дней. Максимальная доза верошпирона составляет 400 мг в сутки. Критерий эффективности проводимой терапии: уменьшение массы тела не менее, чем на 2 кг в неделю. Неэффективность монотерапии верошпироном или развитие гиперкалиемии служит основанием для добавления фуросемида. Больным назначается комбинированная терапия: верошпирон + фуросемид. Начальная доза фуросемида (40 мг в сутки) постепенно увеличивается на 40 мг каждые 7 дней до максимальной дозы 160 мг/сут. Верошпирон назначается в максимальной дозе 400 мг/сут, в случае гиперкалиемии назначается максимально допустимая доза. Максимальное уменьшение массы тела для пациентов с асцитом без периферических отеков составляет 0.5 кг в день; для пациентов с асцитом и периферическими отеками – 1 кг в день. Следует отметить, что диуретическая терапия должна проводиться при обязательном тщательном мониторировании состояния больного: его уровня сознания и контроля уровня электролитов сыворотки крови (натрий и калий). Снижение концентрации сывороточного натрия менее 120 ммоль/л, прогрессирующая почечная недостаточность и углубление печеночной энцефалопатии служат показанием для срочной отмены диуретиков. При снижении уровня сывороточного калия менее 3 ммоль/л пациенту следует отменить фуросемид; при повышении уровня калия выше 6 ммоль/л – отменить верошпирон.

Пациентам с третьей степенью асцита проводят парацентез с назначением альбумина – 8 г на каждый удаленный литр АЖ в целях профилактики циркуляторных расстройств. Эта процедура безопасна, эффективна и имеет меньше побочных эффектов, чем диуретическая терапия. При эвакуации жидкости объемом более 5 литров предпочтительно назначение альбумина, а не плазмозамещающих растворов (декстран, полиглюкин и др.). В дальнейшем, ввиду задержки натрия у таких пациентов, им назначаются достаточно высокие дозы мочегонных препаратов в сочетании с бессолевой диетой (рис. 4).

*Рисунок 4.*

*Принципы терапии больных с асцитом 2-й и 3-й степени (по Cаrdenas А.)*

**2-я степень асцита**

**3-я степень асцита**

Низкосолевая диета

Диуретики

Парацентез в большом объеме

Спиронолактон +/- Фуросемид

Снижение массы тела на 0,5 кг/день

Исчезновение асцита и отеков

Плазмозамещающие растворы

Альбумин

Низкосолевая диета

Диуретическая терапия

Поддерживающая терапия

Низкосолевая диета

Снижение дозы мочегонных препаратов

Необходимо помнить, что при приеме диуретических препаратов часто развивается портосистемная энцефалопатия в отсутствие других провоцирующих факторов, а также почечная недостаточность и электролитные нарушения (гипонатриемия, гипо-, гиперкалиемия). У мужчин применение высоких доз спиронолактона приводит к развитию гинекомастии и эректильной дисфункции.

### Лечение резистентного асцита

Радикальный метод лечения ЦП, осложненного резистентным (рефрактерным) асцитом - трансплантация печени, что часто сопряжено с длительным наблюдением за пациентом в листе ожидания пересадки печени. В этот период возможно наложение трансъюгулярного портосистемного шунта (TIPS), или, по мере необходимости, проведение повторных парацентезов, что выполняется с кратностью 1 раз в 2 – 4 недели в сочетании с внутривенными трансфузиями альбумина (рис 5). Не следует забывать, что нередко асцит ошибочно расценивается как резистентный. Причинами неэффективности диуретической терапии может быть несоблюдение пациентом гипонатриемической диеты, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, что приводит к задержке жидкости, назначение низких доз диуретиков.

*Рисунок 5.*

*Тактика ведения пациентов с рефрактерным асцитом (по Cаrdenas А.)*

Рефрактерный асцит

Парацентез в большом объеме + альбумин

(8 г/л удаленной асцитической жидкости)

Низкосолевая диета, ограничение жидкости у больных с гипонатриемией

Объемные парацентезы + альбумин по необходимости

*Начальная терапия*

*Поддерживающая терапия*

Повторные объемные парацентезы

TIPS

***Инфекционные осложнения цирроза печени***

Бактериальные инфекции у больных с циррозом печени присутствуют на момент госпитализации у 25-30% пациентов и повышают риск смерти в первый месяц на 38%. К наиболее распространенным инфекционным осложнениям относятся: СБП, мочевая инфекция, пневмония, инфекции мягких тканей и бактериемия. Тяжесть состояния по классификации MELD, большое количество инвазивных процедур, маленькое расстояние между кроватями и пребывание в клинике служат предрасполагающими факторами для развития нозокомиальной инфекции у больных с циррозом печени.

По времени возникновения выделяют:

* Внебольничную инфекцию (community-acquired) – диагноз установлен в первые 48-72 часов от момента поступления пациента без его госпитализации в предшествующие 6 месяцев (30% госпитализированных больных). Чаще представлена СБП и мочевой инфекцией.
* Связанную с оказанием медицинской помощи (healthcare-associated) – диагноз установлен в первые 48-72 часов от момента поступления у больного, имевшего не менее 2 дней госпитализации в предшествующие 6 месяцев (30% госпитализированных больных). Также чаще представлена СБП и мочевой инфекцией.
* Нозокомиальную инфекцию – диагноз установлен после 48-72 часов от момента поступления больного (40% госпитализированных больных). Преимущественно проявляется в виде мочевой и Cl.dificcile-ассоциированной инфекцией.

По ответу на терапию выделяют бактерии с:

* Широкой лекарственной устойчивостью *(Extremely Drug Resistant (XDR))* – резистентность к одному и более препарату в двух и менее антимикробных категориях
* Множественной лекарственной устойчивостью *(Multi Drug Resistance (MDR))* - это приобретенная резистентность микроорганизма к одному и более препарату в трех и более антимикробных категориях. Факторы риска формирования MDR- наличие инфекции, вызванной MDR-штаммами в течение предыдущих 6 мес, применение бета-лактамов в течение предыдущих 3 мес, длительный профилактический прием фторхинолонов
* Полирезистентностью *(Poli Drug Resistance (PDR))* – устойчивость ко всем антимикробным препаратам во всех категориях

Диагностический поиск при подозрении на инфекционное осложнение при ЦП включает в себя детальное изучение жалоб и анамнеза, полное физикальное обследование, подсчет нейтрофилов в общем анализе крови, диагностический парацентез, посев крови, анализ мочи и посев мочи, общий анализ мокроты, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, посев кала, оценку признаков SIRS. Диагностика бактериальных осложнений ЦП зачастую представляет сложности в связи со стертой клинической картиной заболевания. Иногда инфекционные осложнения проявляются только лишь усугублением печеночной энцефалопатии. К простым и доступным скрининговым тестам на наличие бактериальной инфекции при циррозе печени относится С-реактивный белок.

Алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии при инфекционных осложениях ЦП представлен на рисунке №6.

спонтанная бактериальная инфекция

(СБП, эмпиема, бактериемия)

нозокомиальная

инфекция

внебольничная

инфекция

связанная с оказанием

мед.помощи инфекция

наличие факторов риска MDR и/или сепсис, шок

цефалоспорин III

(β-лактам)

ДА

НЕТ

карбапенем + гликопептид

(линезолид/даптомицин при VRE )

Рисунок 6. Алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии при инфекционных осложениях ЦП (VRE – ванкомицин-резистентные Enterococcus)

К препаратам выбора при мочевой инфекции относятся β-лактамы (фторхинолоны, триметоприм-сульфаметоксазол) при внебольничной инфекции, нитрофуран (фосфомицин) при связанной с оказанием медицинской помощи инфекции или карбапенем в/В+ гликопептид при нозокоминальной инфекции (см. рис 7)

мочевая инфекция

нозокомиальная

инфекция

внебольничная

инфекция

связанная с оказанием

мед.помощи инфекция

наличие сепсиса

и/или шока

β-лактам или фторхинолон

или

триметоприм-сульфаметоксазол

ДА

НЕТ

карбапенем в/в

+ гликопептид

нитрофуран или фосфомицин внутрь

Рисунок 7. Алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии при мочевой инфекции

В случае развития нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частой выявления MDR-штаммов необходима «тяжелая артиллерия» в виде карбапенемов, цефалоспоринов, гликопептидов (табл. 10).

Таблица 10. Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частой выявления MDR-штаммов эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с низкой частой выявления MDR-штаммов

|  |  |
| --- | --- |
| **Тип инфекции** | **Рекомендуемые группы а/б** |
| СБП, эмпиема, бактериемия | Меропенем 1.0 г/8 ч в/в + гликопептид\* |
| Мочевая инфекция\*\*  - без осложнений   * SIRS/сепсис | Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь или фосфомицин 1,0 г/сут  Карбапенем+гликопептид\* |
| Пневмония | Меропенем 1.0 г/8 ч или цефтазидим 2.0 г/8 ч в/в +ципрофлоксацин 400 мг/8 ч в/в  при риске MRSA#: + ванкомицин или линезолид в/в |
| Инфекции мягких тканей | Меропенем 1.0 г/8 ч или цефтазидим 2.0 г/8 ч в/в + гликопептид\* |
| \*при высоком риске VRE ванкомицин следует заменить на даптомицин или линезолид в/в  \*\* в т.ч. инфекции, связанные с мед.помощью  # пневмония, связанная с ИВЛ, [любая] предшествующая а/б-терапия, носители MRSA (метициллин-резистентные St. aureus) в носоглотке | |

При эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций  
 в регионах с низкой частой выявления MDR-штаммов предпочтение следует отдать Пиперциллин-тазобактаму, нитрофуранам и комбинации цефтазидима и клоксациллина (табл. 11)

Таблица 11. Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций  
 в регионах с низкой частой выявления MDR-штаммов

|  |  |
| --- | --- |
| **Тип инфекции** | **Рекомендуемые группы а/б** |
| СБП, эмпиема, бактериемия | Пиперциллин-тазобактам |
| Мочевая инфекция\*  - без осложнений   * SIRS/сепсис | Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь или фосфомицин 1,0 г/сут Пиперциллин-тазобактам (сепсис) |
| Пневмония\* | Пиперциллин-тазобактам |
| Инфекции мягких тканей | Цефтазидим + клоксациллин |
| \* т.ч. инфекции, связанные с мед. помощью | |

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частой выявления ESBL-штаммов представлена в таблице 12.

Таблица 12. Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частой выявления ESBL-штаммов (ESBL - Enterobacteriaceae, продуцирующие β-лактамазу расширенного спектра)

|  |  |
| --- | --- |
| **Тип инфекции** | **Рекомендуемые группы а/б** |
| Спонтанная инфекция  - нетяжелого течения  - тяжелая+сепсис/шок | Меропенем 1.0 г/8 ч в/в  Меропенем 1.0 г/8 ч в/в +гликопептид |
| Мочевая инфекция  - без осложнений   * SIRS * сепсис+септический шок | Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь  Меропенем 1.0 г/8 ч в/в  Меропенем 1.0 г/8 ч в/в +гликопептид |
| Пневмония | Меропенем 1.0 г/8 ч или цефтазидим 2.0 г/8 ч в/в +ципрофлоксацин 400 мг/8 ч в/в  при риске MRSA: + ванкомицин или линезолид в/в |
| Инфекции мягких тканей | Меропенем 1.0 г/8 ч или цефтазидим 2.0 г/8 ч в/в + гликопептид |

В регионах с высокой частой выявления ESBL- и VSE-штаммов эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций также включает в себя карбапенемы, цефалоспорины, гликопептиды (табл 13).

Таблица 13. Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частой выявления ESBL- и VSE-штаммов

|  |  |
| --- | --- |
| **Тип инфекции** | **Рекомендуемые группы а/б** |
| СБП, эмпиема, бактериемия | Меропенем 1.0 г/8 ч в/в +гликопептид |
| Мочевая инфекция | Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь  (без осложнений)  Карбапенем (сепсис) |
| Пневмония | Меропенем 1.0 г/8 ч или цефтазидим 2.0 г/8 ч в/в +ципрофлоксацин 400 мг/8 ч в/в  при риске MRSA: + ванкомицин или линезолид в/в |
| Инфекции мягких тканей | Меропенем 1.0 г/8 ч или цефтазидим 2.0 г/8 ч в/в + гликопептид |

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частой выявления ESBL- и VRE-штаммов представлена в таблице 14.

Таблица 14. Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частой выявления ESBL- и VRE-штаммов

|  |  |
| --- | --- |
| Тип инфекции | Рекомендуемые группы а/б |
| СБП, эмпиема, бактериемия | Меропенем 1.0 г/8 ч в/в + линезолид или даптомицин |
| Мочевая инфекция  - без осложнений  - SIRS  - сепсис/ септический шок | Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь  Карбапенем  Карбапенем+линезолид или даптомицин |
| Пневмония | Меропенем 1.0 г/8 ч или цефтазидим 2.0 г/8 ч в/в +ципрофлоксацин 400 мг/8 ч в/в  при риске MRSA: + ванкомицин |
| Инфекции мягких тканей | Меропенем 1.0 г/8 ч или цефтазидим 2.0 г/8 ч в/в + + линезолид или даптомицин |

## Инфицирование асцитической жидкости

Цирроз печени часто служит причиной вторичного иммунодефицита. Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – возможно, самое характерное инфекционное осложнение ЦП: по данным литературы, его выявляют у 7-31% больных с асцитом.

### Клиническая картина СБП

Клиническая симптоматика СБП включает боль в животе различной интенсивности, без четкой локализации; лихорадку и нарастание печеночной энцефалопатии (ПЭ) без видимых провоцирующих факторов. У 8-10 % пациентов определяется положительный симптом раздражения брюшины. Ригидность брюшных мышц редко встречается при напряженном асците. Лихорадка отмечается у 50 % больных с СБП и может быть связана с септическим шоком, нередко имеется повышение температуры тела только до субфебрильных цифр. У 10-15 % пациентов возникают рвота, диа­рея, признаки пареза кишечника. У ряда больных заболевание манифестирует признаками септического шока с выраженной гипотензией, тахикардией, олигурией.

Вместе с тем у 10-33 % больных начальная симптоматика **отсутствует** и заболевание выявляют случайно при исследовании асцитической жидкости. Это может быть связано с тем, что обычно у таких больных преобладает клиника печеночной энцефалопатии, что затушевывает другую симптоматику.

Большинство эпизодов инфицирования АЖ вызывается кишечными бактериями. В 70% случаев, возбудителями бактериального асцита служат грам-отрицательные бактерии: Escherichia coli и Klebsiella spp; 10-20% составляют грамположительные кокки (Streptococcus pneumoniae), часто встречается Candida albicans. Анаэробную флору высевают в 3-4 % случаев.

Основные факторы, предрасполагающие к развитию инфицирования асцитической жидкости, представлены в таблице 15.

*Таблица 15. Предрасполагающие факторы инфицирования асцитической жидкости (по ArroyoV.)*

1. Тяжелое заболевание печени: уровень сывороточного билирубина выше 3,2 мг/дл, тромбоциты крови ниже 98 тыс/мл
2. Желудочно-кишечное кровотечение
3. Содержание белка асцитической жидкости менее 1 г/дл и/или С3 компонента комплемента ниже 13 мг/дл
4. Инфекция мочевыводящих путей
5. Избыточный бактериальный рост
6. Врачебные манипуляции: мочевой, внутривенный катетер и/или пребывание пациента в отделении интенсивной терапии
7. Эпизоды СБП в анамнезе

### Диагностика инфицирования асцитической жидкости

Ввиду того, что клинические проявления инфицирования асцитической жидкости нередко неспецифичны, диагноз этого осложнения основывается на исследовании асцитической жидкости. Критерии диагноза представлены в таблице 16 [12].

*Таблица 16. Классификация инфицированных асцитов (по Gines P.)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип инфекции | Количество нейтрофилов в 1 мм3 АЖ | Результат посева АЖ |
| Спонтанный бактериальный перитонит | ≥ 250 | Положительный/отрицательный |
| Бактериальный асцит | < 250 | Положительный |
| Вторичный бактериальный перитонит | ≥ 250 | Положительный (полимикробный) |
| Полимикробный бактериальный асцит | < 250 | Положительный |

Инфицирование асцитической жидкости подразделяется на *собственно спонтанный бактериальный перитонит*, при котором обязательно определение нейтрофилов более 250 в 1 мм3 независимо от результата посева асцитической жидкости; *бактериальный асцит*, при котором количество нейтрофилов менее 250 в 1 мм3, но имеется положительный посев асцитической жидкости. *Вторичный бактериальный перитонит* может быть заподозрен при получении полимикробной культуры посева АЖ в сочетании с нейтрофилами асцитической жидкости ≥ 250 в 1 мм3. Этот вариант инфицирования АЖ возникает в случае перфорации кишки, таким пациентам требуется срочное проведение рентгенологического или КТ-исследования и, при необходимости, хирургическое вмешательство. *Полимикробный бактериальный асцит* - ятрогенное состояние, вызванное повреждением кишечника во время выполнения парацентеза. Результат посева положителен, но полимикробный бактериальный асцит обычно не вызывает увеличения содержания нейтрофилов и разрешается самостоятельно. *Спонтанная бактериальная эмпиема плевры* возникает у пациентов с гидротораксом. Диагноз устанавливается при высевании микрофлоры и количестве нейтрофилов ≥ 250 в 1 мм3 в плевральной жидкости, либо при негативном результате посева и количестве нейтрофилов ≥ 500 в 1 мм3.

Дальнейшая тактика ведения этой группы пациентов такая же как при СБП.

Показаниями к экстренному проведению диагностического парацентеза при ЦП служат симптомы инфицирования асцитической жидкости (боль в животе, лихорадка, лейкоцитоз, появление или нарастание глубины энцефа­лопатии или выраженности почечной недостаточности); желудочно-кишечное кровотечение или гипотензия.

### Лечение инфицированного асцита

Антибактериальная терапия назначается пациентам с собственно СБП и бактериальным асцитом с клиническими проявлениями инфекции. Препаратом выбора служит антибио­тик из группы цефалоспоринов 3-го поколения цефотаксим, который назначается по 2 г каждые 8 часов в течение 5-7 дней (эффективен в 90% случаев). Из других препаратов этой группы применяются цефтриаксон и цефоницид. В качестве альтернативного метода лечения назначается комбина­ция 1 г амоксициллина и 0,2 г клавулановой кислоты каждые 6 ч, данная терапия эффективна у 85% больных. Назначение офлоксацина по 400 мг 2 раза в день перорально у больных с неосложненным течением СБП так же эффективно, как и назначение цефотаксима внутривенно. Пациентам, профилактически получавшим хинолоны, назначают цефалоспорины 3 поколения.

Неэффективность антибиотикотерапии определяют по отсутствию клинического эффекта и уменьшения количества нейтрофилов в асцитиче­ской жидкости через 2 дня от начала лечения. Заменять антибиотик следует с учетом чувствительности выделенного микроорганизма. Также в случае неэффективности лечения необходимо помнить о возможности развития вторичного перитонита.

Наиболее важным негативным предиктором выживаемости при СБП служит развитие почечной недостаточности во время инфекции. Назначение альбумина в дозе 1,5 г/кг массы тела(но не более 100 г сухого вещества) в день постановки диагноза и 1 г/кг на 3-й день позволяет снизить смертность с 30 % до 10 %.Обязательно введение указанных доз альбумина больным с уровнем сывороточного креатинина более 1 мг/дл и билирубина более 4 мг/дл. К другим факторам, связанным с повышением смертности у пациентов с СБП, относятся: наличие почечной недостаточности до эпизода СБП, пожилой возраст, положительный результат посева асцитической жидкости и высокий уровень билирубина .

### Профилактика инфицирования асцитической жидкости

Ввиду того, что повторные эпизоды СБП отмечаются у 70 % больных и служат основной причиной смерти этих пациентов, они должны быть включены в лист ожидания трансплантации печени. Таким больным показано проведение профилактики инфицирования АЖ препаратами группы фторхинолонов (норфлоксацин, ципрофлоксацин) **постоянно**, до исчезновения асцита или пересадки печени. Профилактика антибактериальными препаратами проводится и в случае кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта независимо от наличия или отсутствия асцита. Препаратами выбора у таких пациентов служит норфлоксацин в дозе 400 мг/2 раза в сутки per os или цефтриаксон 2 г/сут внутривенно в течение 7 дней. Перед началом профилактического курса необходимо исключить СБП или другую инфекцию.

### Оценка эффективности лечения

Международное общество по изучению асцита рекомендует повторить исследование АЖ через 2 дня. Эффективность антибиотикотерапии определяют по исчезновению клинической симптоматики и уменьшению количества нейтрофилов АЖ более чем на 25%. Заменять антибиотик следует с учетом чувствительности выделенного микроорганизма. Также в случае неэффективности лечения необходимо помнить о возможности развития вторичного перитонита. Продолжительность жизни пациентов после эпизода СБП составляет 1 год в 30-50% случаев и 2 года – в 25-30%.

## Гепаторенальный синдром

Гепаторенальный синдром (ГРС) – функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек. Международное общество по изучению асцита для установления диагноза ГРС рекомендует использовать критерии, представленные в таблице 17.

*Таблица 17.*

*Диагностические критерии гепаторенального синдрома для больных с циррозом (SalernoF, GerbesA, GinesP, WongF, ArroyoV. Gut 2007)*

* Цирроз печени с асцитом
* Креатинин сыворотки крови выше 1,5 мг/дл (>133 ммоль/л)
* Не отмечается снижения сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл (133 ммоль/л) после 2-х дневной отмены диуретической терапии и введения жидкости с альбумином (рекомендуемая доза альбумина 1 г/кг в сутки до максимальной дозировки 100 г/сут)
* Отсутствие других причин для развития почечной недостаточности (шок, сепсис, уменьшение объема циркулирующей плазмы, использование нефротоксичных лекарств)
* Исключены паренхиматозные заболевания почек при наличии протеинурии   
  >500 мг/сут, микрогематурии (>50 эритоцитов в поле зрения) и/или изменений почек при ультрасонографии

У больных с декомпенсированным циррозом печени в конечном итоге присоединяется и прогрессирует функциональная почечная недостаточность. Примерно у 15 % пациентов гепаторенальный синдром развивается в течение 6 мес. от момента первой госпитализации по поводу асцита, у 40 % - в течение 5 лет.

### Классификация

Возможно развитие двух типов ГРС. ГРС 1 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 типа живут не более 2 недель.

ГРС 2 типа развивается у пациентов с декомпенсацией заболевания печени и тесно связан с резистентным асцитом. ГРС 2 типа имеет медленное течение, почечная недостаточность менее выражена (креатинин сыворотки не превышает 1,5-2,5 мг/дл).

### Клинические признаки и симптомы

Специфических клинических симптомов ГРС нет. Клинические признаки определяются сочетанием симптомов острой почечной недостаточности с прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Для гепаторенального синдрома характерны жажда, апатия, слабость. Увеличивается в объеме живот, снижается артериальное давление, возможно нарастание желтухи. К типичным почечным признакам гепаторенального синдрома относятся олигурия, снижение фильтрационной функции почек с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина и азота мочевины крови. При этом концентрационная способность почек достаточно сохранна. Протеинурия, изменения в мочевом осадке при гепаторенальном синдроме минимальны и обнаруживаются редко. В терминальной стадии гепаторенального синдрома может присоединиться гиперкалиемия, гипохлоремия.

### Диагностика гепаторенального синдрома

При наличии у пациента выраженного асцита без ответа на проводимую терапию, артериальной гипотензии, гипонатриемии необходимо помнить о вероятности развитии у него ГРС. Диагностика ГРС основывается на критериях IAC (2007 г.). Для постановки диагноза необходимо наличие всех критериев (Табл. 17). После выявления почечной недостаточности диагностика ГРС осуществляется методом исключения. Необходимо последовательно исключить преренальную почечную недостаточность, развивающуюся при потере жидкости; гемодинамический и септический шок, приведший к острому канальцевому некрозу; прием нефротоксических препаратов; хронические заболевания почек и обструкцию мочевыводящих путей. ГРС диагностируется, если все другие причины почечной недостаточности исключены, а также проведено лечение гиповолемии и сепсиса. В то же время возможно сочетание ГРС с другой патологией почек, которая не обусловливает в данный момент тяжесть состояния пациента.

### Дифференциальный диагноз

ГРС чаще всего приходится дифференцировать с острым канальцевым некрозом при токсических нефропатиях, нефритом, тяжелой инфекцией (сепсис, острый холангит, лептоспироз, лихорадка), анурией при декомпенсированной сердечной недостаточности.

При остром канальцевом некрозе возможно поражение почек из-за нефротоксического действия вещества, приведшего к острой печеночной недостаточности (ацетоминофен, бледная поганка и т.д.) или вследствие действия антибиотиков, рентгеноконтрастных препаратов. Почечная недостаточность у больных циррозом печени может иметь в качестве причины не ГРС (табл. 18), а предшествующие заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит и др.).   Без предшествующей патологии печени острая почечная недостаточностьв большинстве случаев возникает при остром вирусном гепатите. Вирусные гепатиты вызывают развитие гломерулонефрита, IgA-нефропатии, криоглобулинемии. Первичный склерозирующий холангит ассоциируется с мембранозным и мембранопролиферативным гломерулонефритом, васкулитом с антинейтрофильными антителами, тубулоинтерстициальным нефритом.  Некоторые заболевания протекают с одновременным поражением печени и почек: саркоидоз, амилоидоз, системная красная волчанка, синдром Шегрена, неалкогольный стеатогепатит при сахарном диабете с диабетической нефропатией, поликистоз печени, шок, сепсис и недостаточность кровообращения.  Поражение почек (интерстициальный нефрит)возможно у больных с патологией печени после приема некоторых лекарственных препаратов, в частности аминогликозидов. Сочетанный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (или блокаторов ангиотензиновых рецепторов) и НПВС вызывает снижение АД, клубочковой фильтрации и развитие преренальной гемодинамической почечной недостаточности.

*Таблица 18.*

*Дифференциальная диагностика ГРС и других причин почечной недостаточности при заболеваниях печени*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Гепаторенальный синдром | Преренальная ОПН | Острый канальцевый некроз | Первичная хроническая патология почек |
| Натрий мочи, ммоль/л | <10 | <10 | >20 | >30 |
| Креатинин плазма/моча | >30 | >20 | <15 | <20 |
| Протеинурия, мг/сут | <500 | – | <500 | >500 |
| Мочевой осадок | Без патологии/ небольшое количество белка, эритроцитов, лейкоцитов и гиалиновых цилиндров | Без патологии/ нет мочи | Канальцевый эпителий, клетки с пигментом, зернистые цилиндры, возможно незначительное увеличение эритроцитов и лейкоцитов | Увеличение количества лейкоцитов, эритроцитов |
| Причины и провоцирующие факторы | ЦП, осложненный резистентным асцитом, желудочно-кишечным кровотечением, инфекцией | Уменьшение эффективного ОЦК | Снижение эффективного ОЦК, нефротоксические вещества, сепсис | Зависит от варианта заболевания |
| Эффект увеличения ОЦК | Нет эффекта | Улучшение | Следует поддерживать нормоволемию | Следует поддерживать нормоволемию |

**Лечение гепаторенального синдрома**

Лечение ГРС осуществляется на фоне продолжающейся терапии печеночной недостаточности. При необходимости проводится парацентез с последующим введением альбумина, однако лучшим методом лечения ГРС, несомненно, служит пересадка печени. Из фармакологических средств препаратами выбора считаются системные вазоконстрикторы и плазмозаменители (рис. 6). 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 в комбинации с альбумином как плазмозаместителем значительно улучшает функцию почек и снижает уровень сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл у 60-75 % больных, леченных в течение 5 дней. В этих исследованиях не отмечалось повторных случаев развития ГРС. Альбумин назначается в первый день в дозе 1 г/кг массы тела, в последующие дни по 20-40 г, терлипрессин по 0,5 мг внутривенно каждые 4 часа, максимальная дозировка – 2 мг каждые 4 часа. Кроме того, в ряде стран, где не зарегистрирован Терлипрессин, возможно применение мидодрина (агонист альфа-адренорецепторов) совместно с октреотидом (аналогом соматостатина и ингибитором глюкагона) и альбумином. Альбумин назначается в той же дозе, мидодрин - 2,5-7,5 мг (максимальная доза 12,5 мг) перорально 2 раза в день, октреотид 100 мг (максимальная доза 200 мг) подкожно 2 раза в день. Также вместе с альбумином может применяться норадреналин, другой агонист альфа-адренорецепторов, в дозировке 0,5-3 мг/час внутривенно через инфузомат, либо дофамин -100 мг за 12 часов, при отсутствии увеличения диуреза за указанное время, необходимо прекратить введение дофамина.

Длительность лечения составляет 1-2 недели, цель - снижение уровня сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл. Не следует забывать, что при применении вазоконстрикторов могут развиться спастические боли в животе, тошнота, рвота, головная боль. Вышеуказанные эффекты возникают из-за повышения тонуса гладких мышц сосудистой стенки, что приводит к сужению вен и венул, особенно в брюшной полости. Во время лечения необходимо контролировать гемодинамические показатели (пульс, АД).

В некоторых исследованиях показано, что у пациентов с ГРС, ответивших на лечение (когда уровень сывороточного креатинина снижается до 1,5 мг/дл), выживаемость выше, чем у не ответивших. Таким образом, основной целью медикаментозного лечения ГРС служит нормализация функции почек с последующей пересадкой печени. Пациенты, успешно леченные аналогами вазопрессина и альбумином перед пересадкой печени, имеют те же посттрансплантационные исходы и выживаемость, что и больные после трансплантации без ГРС. Это подтверждает концепцию, что ГРС перед трансплантацией печени должен лечиться очень активно, поскольку это улучшает функцию почек и ведет к более благоприятным исходам. При ГРС выполнение TIPS может улучшать функцию почек.

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 назначают альбумин в дозе 1,5 г/кг массы тела внутривенно в день постановки диагноза, через 48 часов - 1 г/кг массы тела. Введенный альбумин снижает частоту развития ГРС у таких пациентов с 30 до 10 % и соответственно улучшает выживаемость. Назначение пентоксифиллина 400 мг 2-3 раза в день перорально в течение месяца у больных с алкогольным гепатитом снижает частоту ГРС и смертность с 35% и 46 % до 8 и 24 % соответственно.

Рисунок 6. Схема ведения пациентов гепаторенальным синдромом (Cаrdenas А.)

**Лечение гепаторенального синдрома**

**Альбумин**

(1 г/кг в первый день, затем 20-40 г/день) **+ Вазоконстрикторы**

Терлипрессин

Мидодрин и октреотид

Норадреналин

**или**

**или**

**Продолжительность терапии 1-2 недели**

**Цель – снижение уровня сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл**

## Портальная гипертензия и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка – критическое состояние, при котором в течение последующих 6 недель умирает более 20% больных. У 30 % пациентов с вирусным циррозом печени ВРВ пищевода формируются в течение 5 лет, при алкогольном циррозе ВРВ формируются в 50% случаев за 2 года.

**Варикозное расширение вен пищевода и желудка с кровотечением из них – к**линическое проявление портальной гипертензии (ПГ). В настоящее время принято следующее определение ПГ – это клинический симптомокомплекс, который гемодинамически проявляется патологическим повышением портального градиента давления (разность давления в воротной и нижней полой вене), что сопровождается формированием порто-системных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени. Портальный градиент давления представляет собой разницу между давлением в воротной и нижней полой вене, в норме он составляет 1-5 мм рт ст. Клинически значимой портальная гипертензия становится при повышении портального градиента давления >10 мм рт ст. Классификация ПГ основана на локализации портального блока (табл. 14 и рис 7).

*Таблица 14. Классификация* портальной гипертензии по уровню портального блока

1. **Надпеченочная**
   * Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари, инвазия опухолью)
   * Обструкция нижней полой вены (мембрана в просвете нижней полой вены (НПВ), инвазия опухолью)
   * Заболевания сердечно-сосудистой системы (констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная регургитация)
2. **Печеночная** 
   * *Пресинусоидальная*

**Внутрипеченочная**

* + Болезнь Рандю-Ослера
  + Врожденный фиброз печени
  + Тромбоз ветвей портальной вены (тяжелый бактериальный холангит, злокачественные новообразования)
  + Первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит
  + Гранулематозы (шистосоматоз, саркоидоз, тутеркулез)
  + Хронический вирусный гепатит
  + Первичный билиарный цирроз
  + Миелопролиферативные заболевания
  + Нодулярная регенераторная гиперплазия
  + Идиопатическая (нецирротическая) портальная гипертензия
  + Болезнь Вильсона
  + Гемохроматоз
  + Поликистоз
  + Амилоидоз
  + Воздействие токсичных веществ (медь, мышьяк, 6-меркаптопурин)
  + *Синусоидальная*
  + Все случаи ЦП
  + Острый алкогольный гепатит
  + Тяжелый вирусный гепатит
  + Острая жировая печень беременных
  + Интоксикация вит. А
  + Системный мастоцитоз
  + Печеночная пурпура
  + Цитотоксичные лекарства
  + *Постсинусоидальная*
* Веноооклюзионная болезнь
* Алкогольный центролобулярный гиалиновый склероз

1. **Подпеченочная**
   * Тромбоз воротной вены
   * Кавернозная трансформация воротной вены
   * Тромбоз селезеночной вены
   * Висцеральная артериовенозная фистула
   * Идиопатическая тропическая спленомегалия

### Клинические проявления портальной гипертензии

При осмотре больного можно выявить расширенные вены передней брюшной стенки, расходящиеся от пупка (голова медузы). Однако, чаще видны одна или несколько подкожных вен в эпигастральной области. Иногда в околопупочной зоне можно выслушать сосудистые венозные шумы. Увеличение селезенки – один из наиболее важных диагностических признаков ПГ. Плотная печень свидетельствует в пользу ЦП, мягкая – за внепеченочный портальный блок. Наличие асцита при ЦП подразумевает развитие печеночной недостаточности. Аноректальные варикозно расширенные вены необходимо дифференцировать с геморроем, не имеющим отношения к ПГ.

### Диагностика портальной гипертензии

У больного с заболеванием печени о развитии ПГ свидетельствуют следующие клинические признаки: [спленомегалия](http://humbio.ru/humbio/har3/00163dc7.htm), [асцит](http://humbio.ru/humbio/har/0009533c.htm), [печеночная энцефалопатия](http://humbio.ru/humbio/har3/0025c55d.htm) и [варикозное расширение вен пищевода](http://humbio.ru/humbio/har/001242e2.htm). И, наоборот, при выявлении любого из этих симптомов необходимо исключить ПГ и [цирроз печени](http://humbio.ru/humbio/har3/003dd393.htm).

Косвенным подтверждением диагноза ПГ служит обнаружение варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода при выполнении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Отсутствие ВРВ требует выполнения ЭГДС не реже 1 раза в 2 года, при наличии ВРВ эндоскопическое исследование выполняется ежегодно. Кроме того, при проведении ЭГДС обязательно оценивается риск кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка и, соответственно, необходимость профилактического лечения.

В нашей стране наиболее широкое применение получила классификация варикозных вен **по степени выраженности**:

I степень – диаметр вен 2-3 мм

II степень – диаметр вен 3-5 мм

III степень – диаметр вен >5 мм

**По локализации выделяют:** изолированное варикозное расширение вен пищевода (ограниченный варикоз средней и нижней третей пищевода или тотальный варикоз) и варикозное расширение вен желудка.

Кроме того, при выполнении ЭГДС оценивается наличие и выраженность васкуло- и гастропатии - совокупности макроскопических проявлений, наблюдаемых в слизистой оболочке пищевода и желудка при портальной гипертензии, связанных с эктазией и дилятацией сосудов слизистого и подслизистого слоев без значительных воспалительных изменений. Выделяют 3 степени васкулопатии: легкая - небольшие участки розового цвета, окруженные белым контуром; средняя - плоские красные пятна в центре розовой ареолы; тяжелая - сочетание с точечными кровоизлияниями

Напряжение варикозно расширенных вен может служить прогностическим критерием развития кровотечения:

* Вены при инсуффляции воздуха спадаются (не напряжены) – давление в портальной системе невысокое и риск развития кровотечения мал
* Вены при инсуфляции не спадаются (напряжены) – давление в портальной системе высокое – соответственно высокий риск развития кровотечения.

При проведении УЗИ признаками ПГ служат расширение воротной вены до 13 мм и более, снижение в ней скорости кровотока либо ретроградный кровоток, появление портокавальных коллатералей (параумбиликальная вена, варикозные расширения селезеночной вены и др.). В целях диагностики ПГ реже выполняются такие исследования как компьютерная томография органов брюшной полости, радионуклидное сканирование печени. Венография (селезеночная или транспеченочная портография) при необходимости позволяет выявить уровень и предположительно причину нарушения портального кровотока. Оценить давление в воротной вене можно с помощью баллонного катетера, который проводят через бедренную или яремную вену в мелкую печеночную вену до упора. Когда возникает необходимость, давление в воротной вене определяют напрямую, путем ее чрескожной чреспеченочной катетеризации, или косвенно, с помощью трансъюгулярной катетеризации одной из печеночных вен, при которой измеряют давление в печеночной вене и давление заклинивания печеночной вены. Последнее повышается при синусоидальной (в том числе при [циррозе печени](http://humbio.ru/humbio/har3/003dd393.htm)) и постсинусоидальной портальной гипертензии, но не изменяется при пресинусоидальной портальной гипертензии.

Золотым стандартом в оценке ПГ и ее степени выраженности служит портальный градиент давления. ПГ – это клинический синдром, который характеризуется патологическим увеличением градиента портального давления (разность давления между воротной и нижней полой веной) и формированием портосистемных коллатералей, шунтирующих часть портального кровотока в системную циркуляцию, минуя печень. Через кубитальную, внутреннюю ярёмную либо бедренную вену в одну из ветвей печёночной вены вводят до упора катетер, раздувают расположенный на его конце баллон, препятствуя оттоку крови, и измеряют заклиненное печёночное венозное давление. После этого баллон распускают и устанавливают уровень свободного печёночного венозного давления. Разница между заклиненным и свободным печёночным венозным давлением представляет собой градиент печёночного венозного давления.

Нормальными значениями градиента портального давления являются 1-5 мм рт. ст. Клинически значимой ПГ считается, когда появляются объективные признаки заболевания и/или когда градиент портального давления - в случае ЦП его эквивалентом служит градиент печёночного венозного давления - превышает пороговую величину 10 мм рт. ст. Значения градиента портального давления между 5 и 9 мм рт. ст. соответствуют доклинической ПГ.

Если необходимы дополнительные сведения (например, при подготовке к наложению портокавального анастомоза) или по какой-то причине невозможна чрескожная чреспеченочная катетеризация воротной вены, проходимость воротной вены и направление кровотока в ней можно оценить с помощью непрямой портографии, при которой контрастное вещество вводят в чревный ствол, селезеночную или верхнюю брыжеечную артерию.

# Лечение острых варикозных кровотечений

**Основные задачи терапии**

* Остановка кровотечения
* Возмещение кровопотери
* Лечение коагулопатии
* Предотвращение рецидивов кровотечения
* Предотвращение ухудшения функции печени и осложнений, обусловленных кровотечениями (инфекции, печеночная энцефалопатия и т.д.).

**Лечение острого кровотечения из ВРВ (рекомендации Baveno V):**

* восполнение ОЦК, используя осторожное введение свежезамороженной плазмы
* трансфузия эритромассы для поддержания Hb 80 г/л
* использование антибиотикотерапии для профилактики спонтанного бактериального перитонита
* профилактика печеночной энцефалопатии
* ЭГДС проводится сразу же при поступлении в стационар
* баллонная тампонада должна использоваться только при массивном кровотечении как временная мера
* при подозрении на кровотечение из ВРВ должны быть назначены вазоактивные препараты как можно раньше
* эндоскопическое лигирование является рекомендуемым методом гемостаза, при невозможности выполнить можно использовать эндоскопическую склеротерапию
* при кровотечении из ВРВ желудка используется тканевой адгезив (N-butyl-cyanoacrylate)

Методы лечения и профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода

|  |
| --- |
| Эндоскопическая склеротерапия |
| Эндоскопическое лигирование |
| Сочетание лигирования и тромбирования |
| TIPS (трансъюгулярное внутрипеченочное портокавальное шунтирование) |
| Баллонная ретроградная трансвенозная облитерация вариксов |
| Экстренные хирургические вмешательства (экстренное пересечение пищевода с помощью сшивающего аппарата - операция Пациоры) |
| В-адреноблокаторы, Ингибиторы протонной помпы |
| Аналоги вазопрессина и соматостатина |

Алгоритм лечения острого варикозного кровотечения представлен на рисунке 7

Рис 7. Алгоритм лечения острого кровотечения из ВРВ

Предполагаемое течение из ВРВ

Восстановление сознания, профилактика осложнений

Вазоактивные препараты +

антибиотики профилактически

Удается контролировать кровотечение?

Оценка тяжести

НЕТТ

ДА

Продолжить медикаментозную терапию 2-5 дней. Назначить постоянное профилактическое лечение

Тяжелая

Средняя

Балонная тампонада, если требуется

Повторное эндоскопическое лечение (если возможно)

ДА

Удается контролировать кровотечение?

TIPS/хирургическое лечение

НЕТ

Кровотечения из ВРВ пищевода и желудка, как правило, массивные и поэтому их клинические проявления достаточно яркие и складываются из общих симптомов, свойственных любой кровопотере (резкая слабость, головокружение, потеря сознания, выраженная бледность кожных покровов, частый пульс слабого наполнения и напряжения, снижение артериального давления и т. д.), и симптомов, характерных для кровотечения в просвет желудочно-кишечного тракта: рвота свежей или, реже - видоизменённой кровью («кофейная гуща») и чёрный дегтеобразный стул (мелена).

Оценка центрального венозного давления, дефицита объёма циркулирующей крови, диуреза, измерение артериального давления и подсчёт частоты сердечных сокращений, а также лабораторные показатели позволяют получить очень важные объективные данные о степени тяжести кровотечения (таблица 19).

Таблица 19. Классификация степени кровопотери

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Степень кровопотери | | |
| лёгкая | средняя | тяжёлая |
| Гемоглобин, г/л | >100 | 80-100 | <80 |
| ЦВД (см вод.ст.) | 5-15 | <5 | 0 |
| Пульс (уд/мин) | <100 | <110 | >110 |
| АД  сист. (мм рт.ст.) | Норма | >90 | <90 |
| Диурез (мл/мин) | 1-1,2 | <0,5 | <0,2 |
| Дефицит ОЦК (%) | <20 | 20-30 | >30 |

*Медикаментозная терапия портальной гипертензии.* В соответствии с механизмом снижения портального давления все 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 вазопрессином.
* Вазоконстрикторы, которые снижают портальное давление, вызывают спланхническую вазоконстрикцию и, соответственно, уменьшают объем портальной крови (табл. 20). К прямым вазоконстрикторам относится вазопрессин и его синтетический аналог терлипрессин. Эти препараты непосредственно воздействуют на гладкомышечные клетки сосудов. Механизм действия непрямых 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 (Franchis R., 2010). Паравазальное или интравазальное введение склерозирующих средств также рекомендовано при кровотечениях из изолированных варикозно расширенных вен желудка. Для профилактики инфекционных осложнений необходимо профилактическое назначение антибактериальных препаратов.

Таблица 20. Препараты выбора при лечении острых кровотечений из варикозно расширенных вен. Использовать необходимо только один вазоконстрикторный препарат из перечисленных в таблице, в комбинации с одним антибиотиком и одним из видов эндоскопического вмешательства.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вид вмешательства | Доза | Длительность | Наблюдение |
| Вазоконстриторные препараты | | | |
| 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 часа в течение 48 часов, 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/час | 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, не зарегистрирован в РФ) | Болюсно 50 мкг, затем капельно 50 мкг/час | 2-5 дней | При повторном кровотечении во время терапии решить вопрос о проведении TIPS |
| Антибактериальные препараты | | | |
| Цефтриаксон | Внутривенно 1 г/сут | 5-7 дней либо до выписки из стационара | Назначается коротким курсом (если не развился спонтанный бактериальный перитонит). Рекомендовано для больных декомпенсированным заболеванием и/или резистентностью к хинолонам |
| Норфлоксацин | 400 мг перорально 2 раза в день | 5-7 дней либо до выписки из стационара | Рекомендовано для больных небольшой вероятностью развития резистентности к хинолонам |
| Эндоскопическая терапия | | | |
| Эндоскопическое лигирование | Однократно во время диагностической ЭГДС | Пока не будет достигнута облитерация варикозных узлов | При повторном кровотечении во время терапии решить вопрос о проведении TIPS |
| Эндоскопическая склеротерапия | Однократно во время диагностической ЭГДС | Только во время диагностической ЭГДС | Продолжить совместно с лигированием пока не будет достигнута облитерация варикозных узлов |

В настоящее время терлипрессин доступен и в РФ. До этого препарат с успехом применялся для лечения кровотечений из ВРВ, а также гепаторенального синдрома у больных циррозом печени в европейских странах.

Терлипрессин (Н-триглицил-8-лизин-вазопрессин) - синтетический аналог гормона задней доли гипофиза – вазопрессина с более выраженым, чем у природного вещества, сосудосуживающим действием. Фармакологическое действие терлипрессина проявляется в сосудосуживающем действии терлипрессина на артериолы, венулы и вены висцеральных органов, и гладкую мускулатуру, что приводит к снижению кровотока через печень и снижению портального давления. Действие терлипрессина по времени более продолжительно, чем действие лизин-вазопрессина.

По результатам мета-анализа 20 рандомизированных исследований с участием 1609 пациентов по оценке безопасности и эффективности применения терлипрессина 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%).

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 используется значительно чаще. При отсутствии терлипрессина возможно использование соматостатин, октреотид или вапреотид.

При массивном кровотечении из ВРВ пищевода и кардиального отдела желудка, когда проведение лигирования или склерозирующей терапии оказывается невозможным из-за плохой видимости, первую очередь всем больным устанавливают трёхпросветный зонд-обтуратприбегают варикозных узлов пищевода - зонд Sengstaken-Blakemore в ор Блэкмора (Sengstaken-Blakemore) (рисунок 8).

Рисунок 8. Зонд-обтуратор Блэкмора (Sengstaken-Blakemore).



При локализации варикозных вен в фундальном отделе желудка - зонд Linton-Nachlass. Зонд устанавливают на срок не более 12—24 ч. У некоторых пациентов после удаления зонда возможно возобновление кровотечения.

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

Суммировать рекомендации по лечению острых варикозных кровотечений можно следующим образом:

1. Лучше всего применять комбинацию вазоактивных препаратов (как можно раньше, желательно еще во время транспортировки в клинику) и эндоскопические процедуры
2. Возможно применение терлипрессина, соматостатина, октреотида, вазопрессина в комбинации с нитроглицерином. Лекарственное лечение может продолжаться до 5 дней.
3. Эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода либо склеротерапия – тактика выбора при острых кровотечениях из вен пищевода. При кровотечении из ВРВ желудка лучше использовать эндоскопическую обтурацию тканевым адгезивом.
4. Эндоскопическое исследование (и лечение) должно быть выполнено в течение 12 часов от начала кровотечения.
5. Всем пациентам необходимо профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия.
6. При неэффективности эндоскопических и лекарственных методов лечения рекомендуется наложение трансъюгулярного портосистемного шунта.

**Профилактика варикозных кровотечений**

*Первичная профилактика* кровотечений проводится у больных циррозом печени класса А и В по Child-Pugh с ВРВ пищевода и желудка малой степени и/или при портальной гипертензионной гастропатии. Для этого применяются неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол, надолол, тимолол), которые позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40%. Препараты целесообразно назначать в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25%, либо, при исходно низком пульсе, до 55 ударов в минуту. Дозы пропранолола могут варьировать от 10 мг/сут внутрь (начальная) до 320 мг/сут (максимальная), и подбирается индивидуально. При этом более эффективным является назначение препарата в вечернее время.

Возможно сочетание неселективных β-адренорецепторов с нитратами (изосорбида-5-мононитратом). Также перспективной альтернативой неселективным β-адреноблокаторам может быть карведилол (неселективный β-адреноблокатор с существенной анти-α1–адренергической активностью).

У больных с ВРВ пищевода и желудка 2-3 ст. медикаментозную профилактику необходимо сочетать с эндоскопическим лигированием.

При наличии противопоказаний альтернативой служит применение изосорбида 5-мононитрата. При достижении целевых дозировок бета-блокаторов градиент портального давления снижается<10 мм рт ст, что уменьшает риск кровотечения.

*Вторичная профилактика варикозных кровотечений* должна начинаться как можно скорее, т.к. первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения у больных ЦП в 60% случаев сопровождается его рецидивом. Пациентам, не получавшим первичной профилактики, назначают бета-блокаторы (возможно сочетание с изосорбида мононитратом), либо проводят эндоскопическое лигирование, либо рекомендуют комбинировать оба метода лечения. Пациенты, получавшие бета-блокаторы, подвергаются эндоскопическому лигированию ВРВ с 6-х суток от момента первого кровотечения.

Пациентам с отсутствием эффекта от эндоскопической и медикаментозной терапии возможно проведение TIPS с дальнейшим выполнением пересадки печени.

## Дилюционная гипонатриемия

Гипонатриемия разведения или дилюционная гипонатриемия у пациентов с ЦП представляет собой клинический синдром и диагностируется на основании следующих признаков

* снижение уровня сывороточного натрия ≤ 130 ммоль/л
* увеличение внеклеточного объема жидкости
* наличие асцита и/или периферических отеков.

Гипонатриемия разведения встречаетсяв среднем у трети (30 – 35 %) внутригоспитальных больных с циррозом печени и асцитом. Гипонатриемию разведения следует отличать от истинной гипонатриемии, которая развивается при уменьшении объема циркулирующей плазмы вследствие передозировки диуретических препаратов у больных без асцита и отеков.

Предрасполагающими факторами к развитию дилюционной гипонатриемии считаются прием нестероидных противовоспалительных препаратов и выполнение объемного парацентеза без последующего введения плазмозамещающих растворов.

### Клинические проявления

У больных ЦП дилюционная гипонатриемия как правило развивается в течение нескольких дней – недель, хотя возможны и острые состояния. У большинства пациентов уровень натрия сыворотки крови колеблется от 125 до 130 ммоль/л, однако у части больных этот показатель может снижаться до 110-125 ммоль/л. Клинически гипонатриемия проявляется тошнотой, рвотой, апатией, анорексией, летаргией, судорогами, дезориентацией, головной болью. Неврологические симптомы, возникшие при этом состоянии бывают трудно отличимы от проявлений печеночной энцефалопатии.

### Лечение

Первый шаг в лечении дилюционной гипонатриемии - ограничение введения жидкости и отмена диуретических препаратов (уровень Na ниже 125 ммоль/л). Ограничение объема жидкости до 1 литра в день предотвращает дальнейшее падение уровня натрия, но не приводит к его повышению. В дополнение к ограничению потребляемой жидкости больные должны соблюдать бессолевую диету.В этих условиях назначение гипертонических солевых растворов нецелесообразно из-за их низкой эффективности, дополнительного увеличения объема внеклеточной жидкости и возможного усугубления отеков и асцита. Дифференциальный диагноз гипонатриемии приводится в таблице 17.

Таблица 17. Дифференциальный диагноз гипонатриемии.

***Гипоосмоляльная гипонатриемия***

* ***Первичная потеря натрия***

1. Наружные потери (интенсивное потоотделение)
2. Желудочно-кишечные потери (рвота, понос)
3. Почечные потери

* ***Первичная гипергидремия***

1. Гиперсекреция АДГ
2. Недостаточность коры надпочечников
3. Гипотиреоз
4. Хроническая почечная недостаточность

* ***Дилюционная гипонатриемия***

В настоящее время ожидаются результаты мультицентровых клинических исследований III фазы по применению антагонистов специфических V2 рецепторов антидиуретического гормона.

***Остеопороз***

Остеопения и остеопороз являются распространенным осложнением цирроза печени (частота развития варьирует от 20 до 50%). Причина развития данного осложнения многофакториальна (гипербилирубинемия, гипогонадизм, изменения в метаболизме Ca++ и витамина D, дефицит витамина К). Остеопороз приводит к переломам костей и оказывает существенное влияние на продолжительность и качество жизни пациентов. Таким образом, оценка состояния костной ткани рекомендуется у всех пациентов с хроническими заболеваниями печени (денситометрия поясничных позвонков и шейки бедра). При наличии клинических проявлений (боли в спине, снижение роста больного, усиление кифоза) показано проведение рентгенографии позвоночника в боковой проекции для исклюсчения остеопоротических деформаций позвонков. Однако, следует принять во внимание, что в настоящее время не разработаны рекомендации по лечению данной группы осложнений у больных ЦП.

***Трансплантация печени***

На современном этапе отмечается тенденция к более раннему определению показаний к операции, так как, учитывая нехватку доноров и длинные листы ожидания, раннее, и вместе с тем обоснованное, включение пациента с ЦП в лист ожидания дает ему возможность дольше находиться в поле зрения трансплантолога, что увеличивает шансы больного на операцию. Вместе с тем, суммируя данные нескольких исследований, проведенных американским обществом трансплантологов и американским обществом по изучению болезней печени, было достигнуто соглашение, о том, что только больные с имеющимися на данный момент показаниями для трансплантации должны включаться в лист ожидания. Больные с расчетом на необходимость такой терапии в будущем включаться в лист ожидания не должны. Наличие необратимого заболевания печени с прогнозом жизни менее 12 мес., отсутствие других методов лечения, или наличие хронического заболевания печени, значительно снижающего качество жизни и трудоспособность пациента, а также прогрессирующее заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем в случае трансплантации печени, являются показаниями для ее пересадки. Данный радикальный метод лечения показан практически всем больным с терминальной стадией заболеваний печени, осложненных кровотечением из ВРВ пищевода/желудка, развитием асцита, ГРС, энцефалопатией, спонтанным бактериальным перитонитом. Дополнительными показаниями к пересадке печени являются выраженная утомляемость, невозможность вести нормальный образ жизни, выраженное похудание и упорный кожный зуд. Больные с циррозом, которые перенесли пищеводное или желудочное кровотечение как следствие портальной гипертензии и/или хотя бы один эпизод спонтанного бактериального перитонита, соответствуют минимальным критериям включения в лист ожидания независимо от класса по Чайлд-Пью. Следует подчеркнуть, что наличие у пациентов с ЦП и ВРВ пищевода и/или кардии и имеющееся в анамнезе кровотечение из них, рассматривается большинством авторов, как настоятельное показание к выполнению трансплантации печени, несмотря на удовлетворительную ее функцию. Таким образом, основным принципом определения показаний для ОТП является прогнозирование того, что выживаемость больного после трансплантации превысит его продолжительность жизни без нее. Основные противопоказания для трансплантации печени указаны в таблице 21.

Таблица 21. Основные противопоказания для трансплантации печени.

|  |
| --- |
| 1. Внепечёночные злокачественные заболевания  2. Метастатические поражения  3. Активная ВИЧ инфекция  4.Тяжёлые сопутствующие заболевания, не коррегирующиеся трансплантацией  5. Активный алкоголизм, наркомания  6. Внепеченочный сепсис  7. Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы  8. Психологическая и социальная несостоятельность больного |

# *Тромбоз Воротной вены*

# Тромбоз воротной вены (ТВВ) при ЦП является частым осложнением (от 8%до 25%) . Процент вероятности возникновения ТВВ увеличивается по мере прогрессирования заболевания. У больных с декомпенсированной стадией цирроза печени, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, он составляет до 30% у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. При циррозе печени ТВВ связывают со снижением скорости портального кровотока из-за развития портальной гипертензии и снижением синтеза естественных антикоагулянтов (протеинов С и S, антитромбина III) вследствие печеночной недостаточности. Клинически тромбоз воротной вены может проявляется: кровотечением из ВРВП, развитием рефрактерного асцита, развитием тромбоза брыжеечной вены, вздутием живота и нарушением перистальтики кишечника, увеличением размеров селезенки, болью в животе, тошнотой, энцефалопатией, желтухой, лихорадкой и другими проявлениями печеночной недостаточности.

Для постановки диагноза ТВВ необходима УЗИ диагностика органов брюшной полости с УЗ - допплерографией системы воротной вены, КТ органов брюшной полости с ангиографией системы воротной вены. Признаками данной патологии становятся обнаружение эхопозитивного образования в воротной вене и отсутствие в ней кровотока по данным допплеровского исследования. Большими диагностическими возможностями обладает спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, хотя их использование необязательно при четком определении тромбоза воротной вены по результатам УЗИ.

Предлагаются различные подходы к терапии данного осложнения. В частности, изучается эффективность использования антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов, сулодексида) у пациентов с циррозом печени, состоящих в листе ожидания трансплантации. По данным B. John и его соавторов, использование антикоагулянтной терапии, которая способствует восстановлению проходимости сосуда, приводит к реканализации сосуда в 25-69 % случаев.

**Заключение.**

В последние 15-20 лет изучению цирроза печени и его осложнений было посвящено множество клинических и экспериментальных исследований. Достигнуты успехи в изучении этиологических и предрасполагающих к этому заболеванию факторов, применяются новые методы лечения таких пациентов. Вместе с тем, многие вопросы патогенеза осложнений ЦП остаются недостаточно изученными, а результаты научных исследований, проводимых в этом направлении, - противоречивыми. Единственный эффективный способ радикальной помощи этой категории больных **-** трансплантация печени, который, к сожалению, не всегда возможно выполнить своевременно. Правильно подобранная тактика лечения осложнений цирроза печени – очень трудная задача, но ее выполнение позволит пациентам благополучно дождаться трансплантации органа.

**Приложение 1.**

### Лист информированного согласия на проведение парацентеза

Вам планируется проведение процедуры, называемой лечебно-диагностическим парацентезом (удаление асцитической жидкости). Парацентез выполняется с диагностической и лечебной целью.

Отказ от проведения данной процедуры может привести к серьезным последствиям – ошибке в определении осложнений Вашего заболевания, усугублении патологии других жизненно-важных органов (почки, легкие, сердце).

Выполнение парацентеза относится к достаточно безопасным мероприятиям, однако в менее чем 1 % случаев существует потенциальный риск развития осложнений (аллергия на анестетический препарат (новокаин, лидокаин), гемодинамические нарушения, кровотечение).

Приложение 2.

### Диета со сниженным содержанием натрия

Если Вам рекомендовали диету с ограничением натрия, досаливание пищи исключается, а общее количество натрия не должно превышать 1,5-2 грамма в день. Ограничение натрия приводит к уменьшению дозы мочегонных препаратов, более быстрому разрешению асцита и сокращению срока госпитализации.

**Как соблюдать диету с ограничением натрия?**

* Не досаливайте пищу (солонки не должно быть на столе!!!)
* Ведите пищевой дневник, в котором подсчитывайте количество натрия, полученного с пищей
* Не употребляйте консервированные, готовые замороженные, засушенные блюда, фабричные соусы
* Избегайте продуктов быстрого питания (гамбургеры и т.п.)
* Исключайте любые продукты, содержащие пекарский порошок (разрыхлитель) и питьевую соду (пирожные, бисквитное печенье, торты, выпечка)
* Для улучшения вкуса пищи используйте свежие или сухие травы (а не готовые пакетированные приправы!!!), лимонный сок, бальзамический уксус, перец, лук и чеснок
* Будьте терпеливы – Вам может потребоваться несколько недель для того, чтобы привыкнуть к диете с низким содержанием натрия

Помните, что некоторые лекарственные препараты могут содержать большое количество натрия, особенно нестероидные противовоспалительные препараты. Антибиотики для внутривенного введения в среднем содержат 2,1-3,6 ммоль натрия на грамм, а количество натрия в инфузионных растворах указано на флаконе.

Если Вы получаете мочегонные препараты, ежедневно отражайте Ваш вес, суточный диурез (разница между выпитой и выделенной жидкостью), объем живота (измеряется сантиметровой лентой на уровне пупка) и количество натрия, полученного с пищей. Потеря массы тела не должна превышать 1000 г в день у пациентов с асцитом и периферическими отеками и 500 г в день при наличии лишь одного асцита. Правильное соблюдение рекомендаций лечащего врача позволит Вам предотвратить осложнения мочегонной терапии и сократить сроки госпитализации.

**Примерное содержание натрия в суточном рационе для пациента с циррозом печени**

* **Завтрак**

Манная каша со сливками и сахаром или печеными фруктами ≈ 20 мг

1 яйцо ≈ 170 мг

50-60 г хлеба с несоленым маслом и мармеладом (желе или медом) ≈ 220 мг

Чай или кофе с молоком ≈ 10 мг

* ***Обед***

Овощной салат ≈ 50-70 мг

Суп без соли ≈ 800-1000 мг

90 г белой рыбы ≈ 150 мг

Картофель 3 шт. ≈ 20 мг

Фрукты (свежие или печеные) ≈ 15-30 мг

* ***Полдник***

50-60 г хлеба ≈ 220 мг

Несоленое масло, джем или помидор≈ 5-10 мг

Чай или кофе с молоком≈ 10 мг

* ***Ужин***

Зелень или листовой салат≈ 16-30 мг

Сметана≈ 40 мг

100 г говядины, мясо домашней птицы ≈ 80 мг

Макароны ≈ 10 мг

Фрукты (свежие или печеные) или желе из фруктового сока и желатина≈ 15-30 мг

Чай или кофе с молоком≈ 10 мг

ИТОГО: 1900-2000 мг натрия в день

**Примерное содержания натрия в пищевых продуктах (мг/100 г)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Наименование продукта** | **Содержание натрия (мг/100 г)** |
| **Хлебобулочные изделия** |  |
| Хлеб ржаной | 390–600 |
| Хлеб пшеничный | 360–590 |
| Булочные изделия | 380–580 |
| Сдобные изделия | 255–440 |
| Печенье | 14–60 |
|  |  |
| **Молочные продукты** |  |
| Молоко цельное | 50 |
| Сливки, сметана | 30–50 |
| Творог | 40 |
| Кефир | 52–72 |
| Масло сливочное несоленое | 7–15 |
| Сыр голландский | 1100 |
| Сыр костромской, литовский | 960 |
| Сыр российский | 820 |
| Маргарин | 138–176 |
| Майонез | 500-520 |
|  |  |
| **Мясные продукты** |  |
| Цыплята | 70-90 |
| Индейка | 90-100 |
| Яйца куриные | 140 |
| Говядина | 65-75 |
| Свинина | 47–65 |
| Телятина | 105–115 |
|  |  |
| **Колбасы** |  |
| Сосиски | 770–891 |
| Колбасы вареные | 722–1057 |
| Колбасы варено-копченые | 1544–1764 |
| Колбасы полукопченые | 1458–1636 |
| Колбасы сырокопченые | 1748–2429 |
|  |  |
| **Рыба** |  |
| Карп | 50 |
| Дорада | 150 |
| Камбала | 200 |
| Хек | 140 |
| Щука | 40 |
| Скумбрия | 100 |
| Сельдь атлантическая соленая | 4800 |
| Шпроты | 635 |
|  |  |
| **Овощи** (свежие, замороженные) |  |
| Баклажаны | - |
| Брюква | - |
| Кабачки | - |
| Капуста | 27 |
| Картофель | 21 |
| Лук репчатый | 16 |
| Морковь | 101 |
| Огурцы | 10 |
| Петрушка, зелень | 84 |
| Репа | 56 |
| Салат | 16 |
| Свекла | 93 |
| Сельдерей | 84 |
| Томаты | 10 |
| Тыква | 2 |
| Консервы овощные | 540–700 |
|  |  |
| **Крупы:** |  |
| Манная | - |
| Гречневая | 33 |
| Пшенная | 85 |
| Овсяная | 62 |
| Перловая | - |
| Рис | 79 |
|  |  |
| **Макаронные** изделия | 8 |
|  |  |
| **Фрукты** (свежие, замороженные) |  |
| Апельсины | 12 |
| Бананы | 34 |
| Брусника | - |
| Виноград | 15 |
| Вишня | 23 |
| Груша | 16 |
| Земляника | - |
| Клубника | - |
| Клюква | - |
| Крыжовник | 38 |
| Лимон | 16 |
| Малина | - |
| Мандарины | 12 |
| Слива | 19 |
| Смородина черная | 7 |
| Черешня | 10 |
| Яблоки | - |
| **Сухофрукты:** |  |
| Урюк | - |
| Курага | - |
| Изюм | - |
| Чернослив | - |
| Груша | - |
| Яблоки | - |
|  |  |
| **Напитки** |  |
| Минеральная вода "Боржоми" | 200 |
| Минеральная вода "Славяновская" | 80 |
| Минеральная вода "Ессентуки № 4" | 290 |
| Томатный сок | 880 |
|  |  |
| **Соевый соус** | 1000 |

1. **Список литературы**
2. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей под редакцией В. Т. Ивашкина. М.: Издательский дом “М-Вести”, 2002.
3. Ивашкин В.Т. О состоянии организации медицинской помощи больным с заболеванием органов пищеварения в РФ: Доклад на коллегии в Министерстве Здравоохранения РФ. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004.- Т. 14, № 3. С.-4-9.
4. Ивашкин В. Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени// Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. - 2009. - Т. 95, N 10. - С. 1074-1092.
5. Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. (Российское общество хирургов, Российское общество по изучению печени). Затевахин И.И., Ивашкин В.Т., Киценко Е.А., Павлов Ч.С., Шерцингер А.Г., Чжао А.В., Маевская М.В., Верткин А.Л., Жигалова С.Б., Огурцов П.П., Бунова С.С., Королев М.П., Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Анисимов А.Ю., Прудков М.И., Хоронько Ю.В., Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Манукьян Г.В., Лебезев В.М., Цициашвили М.Ш., Монахов Д.В.
6. Маевская М.В. Влияние вируса гепатита С на продолжительность жизни больных алкогольным циррозом печени. РЖГГК. - 2004.- Т. 14, № 2. С.-22-29.
7. Клинические рекомендации по лечению взрослых больных гепатитом В. Министерство здравоохранения Российской Федерации. РЖГГК. - 2014. - Т.24. - №3. - С.58-88.
8. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Министерство здравоохранения Российской Федерации. РЖГГК. - 2013. - Т.23. - №2. - С.41-70.
9. Федосьина Е.А. Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с асцитом. // Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Москва, 2006 г.
10. Федосьина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени     РЖГГК. - 2012. - Т.22. - №5. - С.46-55.
11. Arroyo V., Ginеs P., Rodеs J., Schrier R.W., eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Malden, Mass.: Blackwell Science, 2005.
12. Biggins S., Rodriguez H.J., Bass N.M., Robert J.P., Terrault N.A. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. // Hepatology, 2005. - Vol. 41. – P. 32-39.
13. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatment and future options// J. Hepatol., 2008. - Vol. 48. – P. S68-S93.
14. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. [J. Hepatol.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'J%20Hepatol.');), 2010.- Sep; 53(3) – Р. 397-417.
15. Festi D. et al.: Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy; results of a multicenter study of efficacy and safety. Curr Ther Res 1993; 54(5): 598-609
16. 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. – 53(4). – P. 762–768.
17. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. // J. Hepatol., 2005. - Vol. 42. – P. 85-92
18. Garcia-Tsao G., Bosch J. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis // N.Engl J Med 2010; 362 :823-32.
19. Gines P., Arroyo V., Rodes J., Schrier R.W. Ascites and renal disfunction in liver disease. Blackwell publishing, 2005.
20. Jiang Q., Xue-Hua J., Ming-Hua Z.L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. // J. Gastroenterol Hepatol. - 2009. - Vol. 24.(1) - P. 9-14.
21. Leevy С. Phillips J. Hospitalizations During the Use of Rifaximin Versus Lactulose for the Treatment of Hepatic Encephalopathy. // Digestive Disease and Sciences. 2007; 52 (3): 737-741.
22. Runyo В. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. // Hepatology, 2009. - Vol. 49 (6). – P. 2087-2107.
23. Sanyal A. Mullen K. Bass N. The treatment of hepatic encephalopathy in the cirrhotic patient. // Gastroenterol. Hepatol. (N Y), 2010. – Vol. 6(4, Suppl 8). – P.1-12.
24. Scarpignato C., Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential //Chemotherapy. – 2005. – Vol. 51 (suppl. 1). – P. 36–66.
25. Tandon P, et al. High Prevalence of Antibiotic-Resistant Bacterial Infections Among Patients With Cirrhosis at a US Liver Center. Clin Gastroenterol Hepatol. Nov 2012; 10(11): 1291–1298.
26. Taylor D., Bourgeois A.L., Ericsson Ch.D. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers’ diarrhea // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2006. – Vol. 74. – P. 1060–1066.