

Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени

В.Т. Ивашкин¹, М.В. Маевская¹, Ч.С. Павлов¹, Е.А. Федосыина¹,
Е.Н. Бессонова², И.Ю. Пирогова³, Д.В. Гарбузенко⁴

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Российская Федерация

³Центр гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр «Лотос», Челябинск, Российская Федерация

⁴ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск,
Российская Федерация

Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin¹, M.V. Mayevskaya¹, Ch.S. Pavlov¹, Ye.A. Fedosyina¹, Ye.N. Bessonova²,
I.Yu. Pirogova³, D.V. Garbuzenko⁴

¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state
medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Regional hepatological center, Federal government-financed healthcare institution of Sverdlovsk region
«Sverdlovsk regional clinical hospital #1», Yekaterinburg, Russian Federation

³ Gastroenterology and hepatology center, Medical center «Lotos», Chelyabinsk, Russian Federation

⁴ State educational government-financed institution of higher professional education «Southern Ural state medical university»,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

Цель публикации. На основании современных исследований сформулировать рекомендации для врачей по диагностике и принципам лечения основных осложнений цирроза печени (ЦП) – печеночной энцефалопатии (ПЭ), асцита, гепаторенального синдрома (ГРС), спонтанного бактериального перитонита, варикозных кровотечений, гипонатриемии разведения.

Aim of publication. To define guidelines for doctors on diagnosis and principles of treatment of main complications of the liver cirrhosis (LC): hepatic encephalopathy (PE), ascites, hepatorenal syndrome (GRS), spontaneous bacterial peritonitis, varicose bleeding and dilution hyponatremia according to modern studies.

Summary. At the present time following forms of PE

Федосыина Екатерина Александровна – кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: starkat@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Fedosyina Yekaterina A. – MD, doctor of hepatology department, Vasilenko Clinic of internal diseases propeдевтики gastroenterology and hepatology, UCH No. 2, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: starkat@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1

Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: maevskaya@rsls.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Mayevskaya Marina V. – MD, PhD, professor, chief research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: maevskaya@rsls.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1

Получено: 22.12.15

Received: 22.12.15

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 ЦП; С – печеночная энцефалопатия у больных, страдающих циррозом. 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, L-орнитин-L-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 Ascitic Club), которая подразделяет его на три степени в зависимости от выраженности процесса. 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. С учетом стадии асцита рекомендуется диета с или 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 широкого спектра действия, преимущественно – цефалоспорины 3-го поколения.

Гепаторенальный синдром – функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек, выделяют ГРС 1-го и 2-го 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 дилуционной 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, спон-

are defined according to the causative factors: A – hepatic encephalopathy as a result of acute liver failure; B – portosystemic shunting in absence of the LC; C – hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. Following stages of PE are described: minimal (latent), 1st (mild), 2nd (moderate), 3rd (severe) and 4th (coma). Treatment of PE includes detection and elimination of resolution factors, prescription of purgative enemas and antibiotics (mainly non-absorbable in intestinal lumen), lactulose agents and L-ornithine-L-aspartate.

Ascites occurs in over 50% of patients with 10-year history of liver disease. In clinical practice classification of the International Ascitic Club which subdivides it into three degrees according to severity is very convenient. If correct prescription of diuretics does not result in ascites reduction, it is classified as resistant. The patient with tense ascites should undergo therapeutic volume paracentesis with obligatory investigation of ascitic fluid. Taking into account the stage of ascites diet alone or with combination to diuretic drugs is recommended.

The main infection-related complication of LC is spontaneous bacterial peritonitis which is characterized by ascitic fluid neutrophil count over 250 per 1 mm³ and lack of intraabdominal source of infection. The treatment require broad spectrum antibiotics, mainly – 3rd generation cephalosporins.

Hepatorenal syndrome is the functional renal failure that develops without organic changes of the kidneys. Two type of HRS are defined. Pharmacotherapy includes system vasoconstrictors and plasma substitutes as a drugs of the choice (albumin with relevant dose calculation).

Varicose esophageal and stomach veins with varicose bleeding is main clinical manifestation of portal hypertension. Treatment of acute varicose bleeding includes combination of vasoactive drugs and endoscopic procedures (ligation or sclerotherapy).

Dilution hyponatremia (plasma sodium level ranges from 125 to 130 mmol/l) occurs on average in a third of intrahospital patients with LC and ascites, clinically manifests as nausea, vomiting, apathy, anorexia, lethargy, cramps, disorientation, headache. Restriction of fluid infusion and cessation of diuretic drugs is the first step in dilution hyponatremia treatment.

Conclusion. Correct selection of treatment approach of liver cirrhosis complications is very difficult issue, but it should be performed anyhow that, in particular, will allow patients to survive up to organ transplantation safely.

Key words: liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, ascites, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis, esophageal varicose bleeding, dilution hyponatremia, diagnosis, treatment.

танный бактериальный перитонит, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, гипонатриемия разведения, диагностика, лечение.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):71-102

For citation: Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedosyina Ye.A., Bessonova Ye.N., Pirogova I.Yu., Garbuzenko D.V. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):71-102

Цирроз печени

Цирроз печени (ЦП) по определению ВОЗ – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры органа с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени. Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых к наиболее важным относятся следующие [3]:

- Печеночная энцефалопатия (ПЭ)
- Кровотечения из *варикозно-расширенных вен* (ВРВ) пищевода и желудка
- Асцит (с или без инфицирования *асцитической жидкостью* – АЖ)
- *Гепаторенальный синдром* (ГРС)
- Гипонатриемия разведения
- Инфекционные осложнения

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

При сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, при сумме 12 и более – 2 месяца [2].

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 процедуры. Индекс MELD рассчитывается по формуле:

$$\text{MELD} = 10 \times (9,57 \text{Ln}(\text{уровень креатинина}) + 0,378 \text{Ln}(\text{уровень общего билирубина}) + 1,12(\text{MHO})) + 6,43.$$

MELD калькулятор (источник www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel15.html)

Применяются следующие правила расчета: минимальное значение для любой из трех пере-

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 протромбинового времени, с	1–3	4–6	>6,0
Общее количество баллов:			Класс
5–6			A
7–9			B
10–15			C

Таблица 2

Необходимый режим переоценки MELD

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

менных — 1 мг/дл, максимальный возможный уровень креатинина — 4 мг/дл, максимальное значение для индекса MELD — 40.

Еще более точным методом оценки тяжести состояния больного ЦП и его очередности в Листе ожидания пересадки печени является модификация этой шкалы — MELD Na, где наряду с вышеуказанными показателями учитывается уровень Na у обследуемого. При использовании классификации MELD было выявлено, что она обладает большой достоверностью при прогнозировании летального исхода в течение 3 месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом. Так, при MELD >35 баллов летальный исход прогнозируется в 80% случаев, от 20 до 34 баллов — в 10–60%, при MELD <8 баллов пациент является амбулаторным и нуждается в активном наблюдении. Учитывая то, что лица с терминальной стадией хронического заболевания печени являются крайне нестабильной категорией больных, с частыми декомпенсациями основного процесса и развитием тяжелых осложнений, возникает необходимость регулярного пересчета MELD (табл. 2).

Лечение пациентов с циррозом печени различной этиологии

Тактика ведения пациентов с ЦП 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, в большей степени это касается алкогольной болезни печени. Следует помнить о высокой вероятности поражения других органов и систем — сердца, почек, поджелудочной железы, центральной и периферической нервной систем, что важно 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 как пользу от его проведения, так и предполагаемый риск развития побочных эффектов.

Цирроз печени вирусной этиологии

1. Пациенты с ЦП в исходе хронического гепатита В (ХГВ). В первую очередь следует отметить, что уровень аланинаминотрансферазы не должен оказывать влияния на принятие решения о назначении противовирусного лечения, так как 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 категории больных.

Предпочтение следует отдавать аналогам нуклеотидов/нуклеозидов, среди которых в России зарегистрированы ламивудин, телбивудин, тенофовир, энтекавир. Наиболее мощной противовирусной активностью обладают телбивудин и энтекавир, самый низкий барьер резистентности — у тенофовира и энтекавира.

Лицам с нарушением функции печени (ЦП классов В и С по шкале Child-Pugh) лечение проводится аналогами нуклеоти(зи)дов. Мониторинг состояния пациента, контроль за лабораторными показателями (клинический и биохимический анализы крови, спектр вирусных маркеров) осуществляются так же, как и у больных хроническим гепатитом В. В случае развития лекарственной резистентности изменение схемы терапии проводится согласно алгоритмам, разработанным для лечения пациентов с ХГВ [5].

Исследование уровня ДНК вируса гепатита В (ВГВ) должно выполняться очень тщательно — не менее одного раза в 3 месяца, как минимум, в течение первого года лечения. Как правило, пациенты с ЦП нуждаются в очень продолжительной 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 предупреждать прогрессирование заболевания и декомпенсацию функции печени, а также приводить к обратному развитию фиброза и даже цирроза. И все же, несмотря на вирусологическую ремиссию на фоне приема аналогов нуклеоти(зи)дов, пациенты с циррозом печени должны мониториться на предмет развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Прекратить противовирусное лечение можно только в следующих ситуациях:

- HBeAg-положительным пациентам в случае достижения сероконверсии по e-антигену (образование анти-HBe) или клиренса HBeAg и образования анти-HBs (что считается идеальным вариантом) и проведения после этого консолидирующей терапии в течение не менее года
- HBeAg-негативным пациентам в случае клиренса HBeAg и образования анти-HBs и проведения после этого консолидирующей терапии на протяжении не менее года.

Больные с декомпенсированной функцией печени являются кандидатами для выполнения трансплантации. 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. Лицам с декомпенсированной функцией печени энтекавир назначается в дозе

1 мг/сут в отличие от дозы 0,5 мг/сут для пациентов с компенсированной функцией.

Как показали последние исследования, энтекавир и тенофовир безопасны при декомпенсированном циррозе. Более того, функция печени у этих пациентов может улучшаться через 3–6 месяцев терапии, что позволяет в ряде случаев избежать трансплантации. 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 нуклеоти(зи)дов требуется продолжать, что снижает риск инфицирования трансплантата.

2. Пациенты с ЦП в исходе хронического гепатита D. Показаниями к *противовирусной терапии* (ПВТ) у данной группы больных служат стадия заболевания (цирроз печени) и определяемый уровень РНК ВГD. 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 контроля побочных эффектов. При ЦП классов В и С препараты интерферона противопоказаны. Пациенты с ЦП класса С должны включаться в Лист ожидания трансплантации печени.

Интерферонотерапия предусматривает введение больших доз стандартного интерферона (5–10 млн МЕ в день) трижды в неделю длительным курсом (не меньше 12 месяцев) или применение пегилированного интерферона в стандартных для ХГВ дозах. При плохой переносимости допустимо снижение дозы или подбор индивидуальной дозы у конкретного больного. В случае развития таких побочных эффектов ПВТ, как анемия и лейкопения, возможно использование соответствующих факторов роста. Лечение и наблюдение за этими пациентами должны осуществляться только в специализированных лечебных учреждениях с большим опытом проведения противовирусной терапии.

Эффективность лечения оценивается не ранее чем через 24–48 недель по отсутствию РНК ВГD или ее уровню в крови. Продолжительность терапии – не менее года, имеются данные, что продление ее на более длительный срок (2 и более года) увеличивает вероятность достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО), однако оптимальная длительность лечения не определена. У 25–40% пациентов удается достичь УВО (неопределяемый уровень РНК ВГD) в сочетании с улучшением гистологии печени. Вместе с тем до настоящего времени не установлено, как долго должно регистрироваться отсутствие РНК ВГD в крови после отмены терапии, чтобы можно было констатировать устойчивый вирусологический

ответ. Нуклеоти(зи)дные аналоги не действуют 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 МЕ/мл.

3. Пациенты с циррозом печени в исходе хронического гепатита С. Показаниями для проведения противовирусной терапии у данной категории больных служат цирроз печени и наличие определяемого уровня РНК ВГС в сыворотке крови.

Пациентам с ЦП класса А по Child-Pugh возможно назначение тройной схемы ПВТ, разработанной для лечения хронического гепатита С. В случае достижения УВО достоверно уменьшается риск декомпенсации функции печени и формирования ГЦК, повышается вероятность обратного развития фиброза [7]. Частота достижения УВО у больных с выраженным фиброзом и циррозом несколько меньше в сравнении с таковой 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 при возникновении анемии, тромбоцитарный фактор роста при развитии тромбоцитопении).

Правила дозирования препаратов, продолжительность терапии указаны в «Рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С», утвержденных Министерством здравоохранения России в 2014 г [6]. Скрининг ГЦК у пациентов с циррозом печени проводится 1 раз в 6 месяцев с определением уровня α -фетопротеинов и выполнением УЗИ печени даже в тех случаях, когда ПВТ осуществлена успешно и УВО достигнут. ПВТ на основе применения пегилированного интерферона противопоказана пациентам с циррозом печени и количеством баллов по Child-Pugh более 7 в связи с риском развития декомпенсации функции печени. Больным ЦП класса 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 ПВТ в безинтерфероновом режиме (ожидается регистрация этих препаратов в России).

Цирроз печени алкогольной этиологии

У пациентов с алкогольным поражением печени, принимая во внимание патогенез заболевания, целесообразно назначение S-аденозилметионина. Рандомизированное контролируемое исследование группы J. Mato продемонстрировало,

что применение адеметионина при алкогольном циррозе классов А и В по Child–Pugh в дозе 1200 мг/сут перорально на протяжении 2 лет обуславливает 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 положительное влияние адеметионина на течение алкогольного цирроза связано с его мембранопротективным и антиоксидантным действием, а также с подавлением продукции провоспалительных цитокинов (*фактор некроза опухоли альфа* – TNF- α). 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/сут однократно в течение 2–3 недель; возможен внутримышечный путь инъекции. Затем пациента переводят на пероральный прием препарата по 400 мг трижды в день на протяжении 4 недель и более. С целью повышения биодоступности S-аденозилметионин рекомендуется принимать между приемами пищи. Максимальный курс лечения не ограничен из-за отсутствия серьезных побочных эффектов.

У части больных ЦП алкогольной этиологии в клинической картине 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 реак-

ций, включение ферментных препаратов в схему лечения ЦП 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 – 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 портальной и общего кровообращения, что ведет к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения в головной мозг [22].

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

Таблица 3

Триггерные факторы печеночной энцефалопатии

Группа факторов	Причина
Повышение поступления белка	Богатая белком диета (7–10%) Желудочно-кишечное кровотечение (25–30%)
Повышение катаболизма белка	Дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гипергликокемия
Факторы, снижающие детоксицирующую функцию печени Повышение уровня TNF- α	Алкоголь, лекарства, экзо- и эндотоксины, инфекция (10–18%), запор 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 в сыворотке крови концентрации калия, натрия, магния, повышение уровня марганца
Циркуляторные нарушения	Гиповолемия, гипоксия
Подавление синтеза мочевины	Диуретики (25–30%), уменьшение уровня цинка, ацидоз

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

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 латентной)
- Рецидивирующая
- Хроническая

Минимальная ПЭ занимает особое место в практической деятельности врача, поскольку она трудна для диагностики, характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики, а также отсутствием изменений при регистрации спонтанной *электроэнцефалограммы* (ЭЭГ). Однако своевременное распознавание этой формы важно по двум 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 коллатеральными, в том числе созданными в результате хирургического вмешательства. У пациентов с такой формой ПЭ, помимо типичной психоневрологической симптоматики, отмечаются постепенно проявляющиеся симптомы миелопатии — атаксия, хореоатетоз, параплегия. Эти нарушения обычно необратимы и ведут к церебральной атрофии и деменции.

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

Таблица 5

Шкала комы Глазго

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

Клинические признаки и симптомы

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

Для оценки состояния сознания больного с ПЭ, в том числе в динамике на фоне терапии, может также применяться шкала Глазго

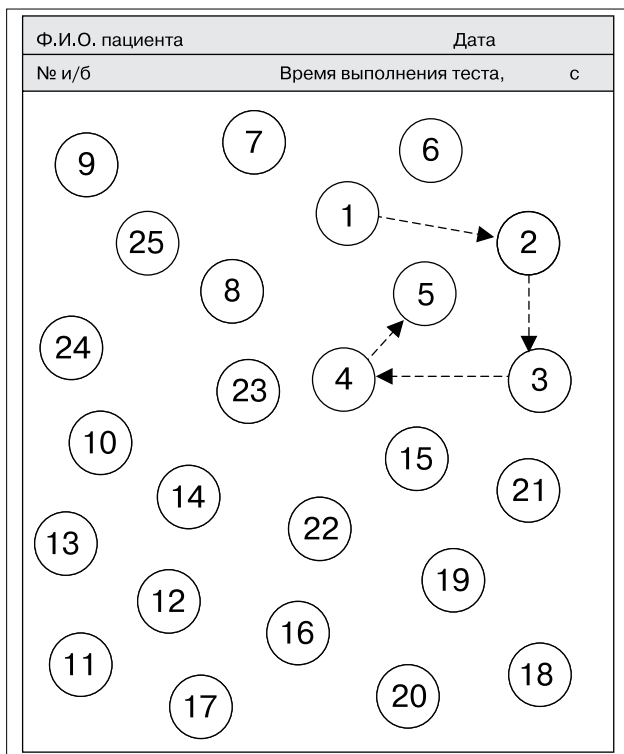


Рис. 1. Пример выполнения теста связи чисел
Fig. 1. Example of number connection test results

(табл. 5). Сумма баллов определяет сознание пациента от ясного (15 баллов) до атонической комы (3 балла).

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

Пациенты, подлежащие скринингу для выявления ранних стадий печеночной энцефалопатии среди больных циррозом печени

Группы риска	
Пациенты, предъявляющие жалобы на когнитивные расстройства Лица, не способные выполнять рутинную работу	Водители автотранспорта; лица тех профессий, которые нуждаются в концентрации внимания и координации движений: «Я испытываю трудности в выполнении привычной работы ...» Пациенты, жалующиеся на снижение внимания: « Я часто путаю ...» Лица, отмечающие снижение памяти: «Я часто забываю ...» Для более точного представления о пациенте целесообразна беседа с родственниками и/или сослуживцами

Таблица 6

Интерпретация результатов теста связи чисел

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

ПЭ также сопровождается изменениями ЭЭГ, которые становятся явными на 2-й стадии и проявляются уплощением кривой альфа-ритма с последующим появлением тета- и дельта-активности. При ПЭ 0–1-й стадий электроэнцефалография проводится с использованием вызванных зрительных потенциалов. Среди дополнительных методов исследования следует отметить определение уровня аммиака в артериальной крови, который у пациентов с ПЭ повышен в 90% случаев.

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, арифметический, почерка, 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 (табл. 6). Чувствительность психометрических тестов в выявлении ПЭ составляет 70–80%.

Таблица 7

Таблица 8

Дифференциальная диагностика печеночной энцефалопатии

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-й стадии
Поведение	Меняется	Очень беспокойное, агрессивное	Спокойное, при ПЭ 3-й стадии может быть агрессивным
Галлюцинации, страх	Не характерны	Ярко выражены	Очень редко
Моторика	Зависит от локализации гематомы	Сильное моторное беспокойство	Замедление
Тремор	Не характерен	Мелко- и среднеразмашистый	Астериксис
Речь	Зависит от локализации гематомы	Быстрая	Замедлена, смазана
Глазные симптомы	Изменение зрачка	—	—
Судороги	+	+++	—

Группы лиц, которые подлежат скрининговому обследованию для выявления ранних стадий ПЭ, представлены в табл. 7.

Дифференциальная диагностика печеночной энцефалопатии

Латентное течение заболевания печени делает дифференциальную диагностику печеночной энцефалопатии достаточно сложной (табл. 8) [2]. Как правило, у таких пациентов, несмотря на отсутствие симптомов очагового поражения центральной нервной системы (ЦНС), обоснованно 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 названных состояний очень важны такие методы исследования, как осмотр глазного дна, томография головного мозга, анализ спинномозговой жидкости. Последний метод позволяет исключить абсцесс мозга, субдуральную эмпиему, гематому, опухоль, туберкулому и другие локальные процессы, 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.

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, при алкогольном циррозе).

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

3. **Санация кишечника.** Требуется 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-й стадиях ПЭ). После ликвидации признаков ПЭ суточное количество белка

должно быть увеличено до 80–100 г (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, а также адсорбировать токсические субстанции, возможно их использование для уменьшения степени бактериальной транслокации у больных циррозом, осложненным асцитом, и соответственно для профилактики *спонтанного бактериального перитонита* (СБП).

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

5. 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 рифаксиминому.

Рифаксимин 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* (ЖКТ), что было убедительно доказано в экспериментальных исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями кишечника. Всасыванию рифаксимины препятствует наличие в его молекуле пиримидиноидной группы, электрический заряд и ароматическое кольцо которой затрудняет прохождение

через эпителий кишечника. Установлено, что при пероральном приеме натошак, 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 рифаксимины активно изучалась в зарубежных и российских плацебоконтролируемых исследованиях у больных циррозом с ПЭ от легкой до выраженной стадии. Было доказано положительное действие препарата как на уровень аммония в крови, так и на динамику клинических проявлений ПЭ в условиях монотерапии, в комбинации с последней, при непереносимости лактулозы, а также для профилактики ПЭ после портосистемного шунтирования. В ряде исследований показано уменьшение числа госпитализаций на фоне приема рифаксимины у пациентов с рецидивирующей энцефалопатией. Рекомендуется следующая схема приема препарата: 1200 мг/сут (по 3 таблетки 200 мг 2 раза в день) в течение 7–10 суток, при необходимости постоянно – ежемесячно на протяжении длительного времени. В случае эффективности возможно применение малых доз (по 1 таблетке 2 раза в день) в течение нескольких месяцев и даже лет. При таком применении доказано достоверное снижение частоты госпитализаций больных по причине ПЭ [14, 20, 23].

Патогенетически обоснованным представляется назначение рифаксимины для профилактики СБП и других инфекционных осложнений у больных с циррозом печени; клинические исследования в этом направлении продолжаются.

L-орнитин-L-аспартат (LOLA). Принимая во внимание патогенез развития ПЭ, обосновано применение данного препарата для ее лечения. Орнитин и аспартат играют основную роль в превращении аммиака в мочевины. Орнитин входит в этот цикл в качестве субстрата и служит стимулятором для одного из главных ферментов в цикле мочевины; аспартат также включается в цикл превращения аммиака и служит субстратом для синтеза глутамин. 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 препарата в лечении ПЭ [19].

LOLA выпускается в виде раствора для внутривенной инфузии 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/сут. Для достижения более быстрого и стойкого результата возможна комбинация внутривенного и перорального способов. Комбинированная терапия в сочетании с лактулозой способствует элиминации аммиака как из кишечника, так и из крови, что обуславливает суммацию лечебных эффектов. Следует помнить, что применение данного препарата должно быть ограничено в случае патологии почек, протекающей с явлениями почечной недостаточности с повышенным уровнем креатинина.

При побочных действиях бензодиазепинов назначают антагонист бензодиазепиновых рецепторов — флумазенил. 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 кратковременный эффект при его использовании.

С целью 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 доза — 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% пациентов, в течение пяти лет — менее 50% [13].

Клинические проявления

Объективно 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) вместо тимпанита определяется тупой звук. При напряженном асците пальпация внутренних органов затруднена, печень и селезенка могут баллотировать.

Классификация

В практической работе очень удобна классификация асцита, предложенная Международным клубом по изучению асцита (International Ascetic Club), которая включает три степени в зависимости от его выраженности: 1-я степень — жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании, 2-я степень проявля-

ется симметричным увеличением живота, 3-я степень представляет напряженный асцит [13]. Если правильное назначение мочегонных препаратов не приводит к уменьшению клинической симптоматики асцита, то его называют резистентным, что встречается в 10% случаев. Выживаемость таких пациентов в течение 1 года не превышает 50%.

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 — возврат асцита 2–3-й 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 содержания сывороточного креатинина на 100% со значением >2 мг/дл у пациентов, которые ответили на лечение диуретиками;

— гипонатриемия — понижение концентрации сывороточного Na более чем на 10 ммоль/л до уровня <125 ммоль/л;

— гипокалиемия — снижение содержания сывороточного K <3,5 ммоль/л;

— гиперкалиемия — повышение уровня сывороточного K >5,5 ммоль/л.

Диагностика

При обращении к врачу пациента с впервые выявленным асцитом обязательно исследование асцитической жидкости — абдоминальный парацентез. Цель — выявление причины возникновения асцита с использованием биохимического и цитологического анализов. Если больному с асцитом ранее уже был установлен и доказан диагноз ЦП, 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. Парацентез — достаточно безопасная процедура, при правильном проведении осложнения составляют менее 1%. Забор АЖ проводят в стериль-



Рис. 2. Места введения катетера при выполнении парацентеза
Fig. 2. Catheter injection sites for paracentesis

ных 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 с помощью мягкого катетера, который входит в состав стерильного набора для выполнения парацентеза. Катетер вводят на 2 см ниже пупка по срединной линии либо на 2–4 см медиальнее и выше переднего верхнего отростка подвздошной кости (рис. 2). Для предотвращения последующего подтекания АЖ перед введением троакара кожу смещают вниз на 2 см.

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 аналогичен другим внеклеточным жидкостям. В АЖ подсчитывают также количество лей-

коцитов (и их процентное соотношение), эритроцитов, осуществляют поиск атипичных клеток и бактерий. Подсчет лейкоцитов важен для выявления СБП, который встречается у 15% госпитализируемых пациентов с ЦП и асцитом. Содержание нейтрофилов >250 клеток/мм³ (0,25×10⁹/л) является критерием СБП при отсутствии перфораций или воспаления органов брюшной полости. Уровень эритроцитов при цирротическом асците обычно не превышает 1 тыс. клеток/мм³; геморрагический асцит (>50 тыс. клеток/мм³) обнаруживается у 2% пациентов с циррозом, из которых 1/3 имеет ГЦК. У половины больных 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 на гемокультуру позволяет идентифицировать микроорганизм в 72–90% случаев СБП.

Обязательные и дополнительные лабораторные тесты при исследовании асцитической жидкости	
Обязательные	Дополнительные
Определение количества лейкоцитов с подсчетом нейтрофилов Определение концентрации альбумина Определение концентрации общего белка Посев на микрофлору у постели больного (если полиморфоядерных лейкоцитов более 250 в мм ³ , рост бактерий более, чем в 80% случаев)	Определение амилазы (подозрение на панкреатит или перфорацию кишечника) Определение глюкозы и ЛДГ (подозрение на вторичный перитонит) Цитологическое исследование (атипичные клетки, перитонеальный карциноматоз, подозрение на опухолевую природу асцита) Повышенный билирубин (перфорация желчного протока или кишечника)

Таблица 9

Дифференциальная диагностика причин развития асцита в зависимости от уровня СААГ

Величина градиента	
≥1,1 г/дл (портальная гипертензия)	<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

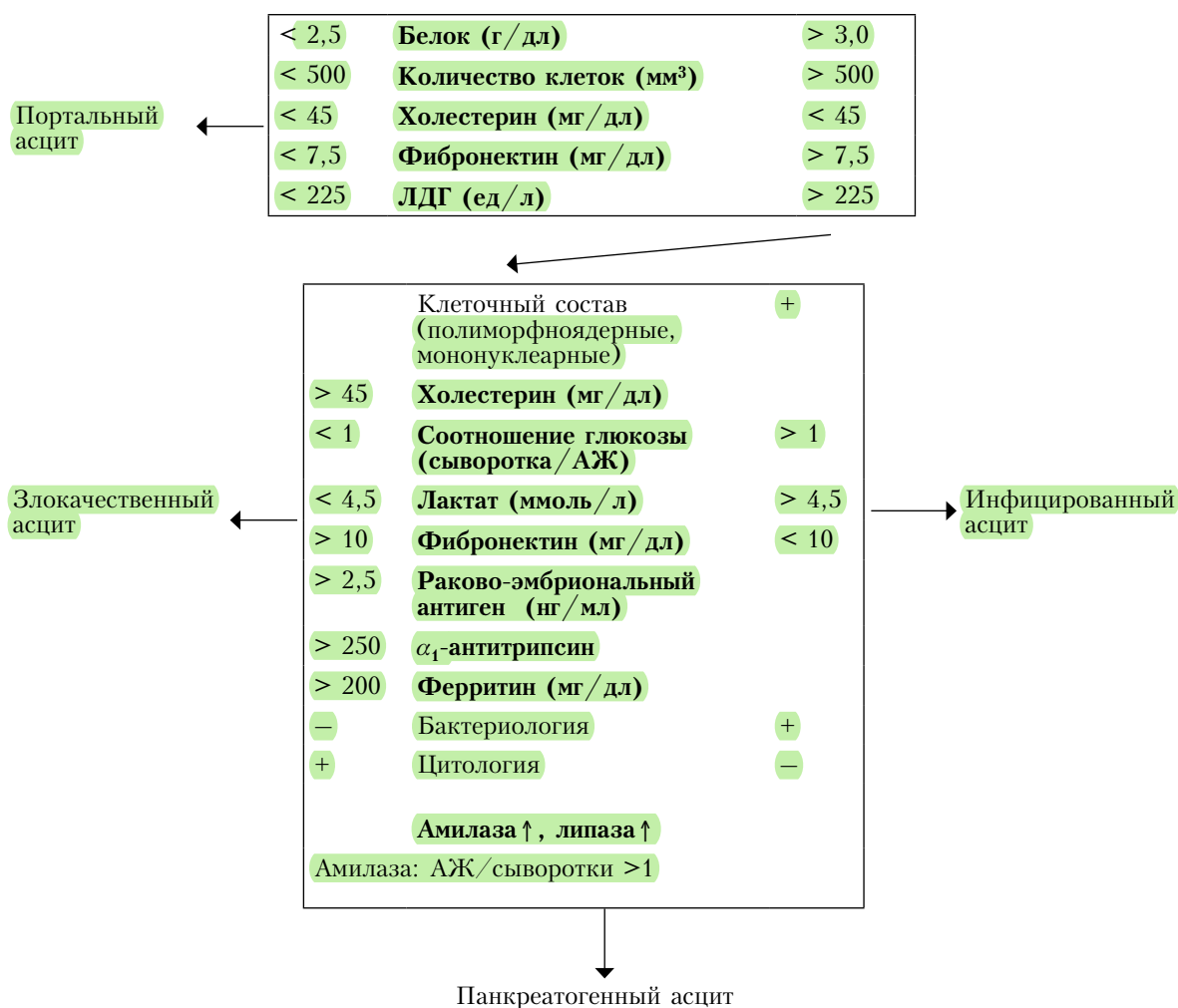


Рис. 3. Этапы дифференциальной диагностики между портальным, инфицированным, злокачественным и панкреатогенным асцитом

Fig. 3. Differential diagnostics stages for portal, infection, malignant and pancreatogenic ascites

На основании полученных при исследовании АЖ данных необходимо провести дифференциальную диагностику асцита, этапы выполнения которой показаны на рис. 3.

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. 9) [18].

Лечение

В соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита пациенты с

1-й степенью заболевания не нуждаются в лечении и/или назначении диеты с ограничением соли (приложение 2).

При 2-й степени выраженности асцита больному рекомендуется 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 дозе 50–200 мг/сут или амилорид 5–10 мг/сут. Дозу верошпилона увеличивают постепенно: шаг – 100 мг в 7 дней, максимальная доза 400 мг/сут. 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 [21] в начальной дозе 40 мг/сут с постепенным увеличением на 40 мг каждые 7 дней до максимальной 160 мг/сут. В случае гиперкалиемии назначает-

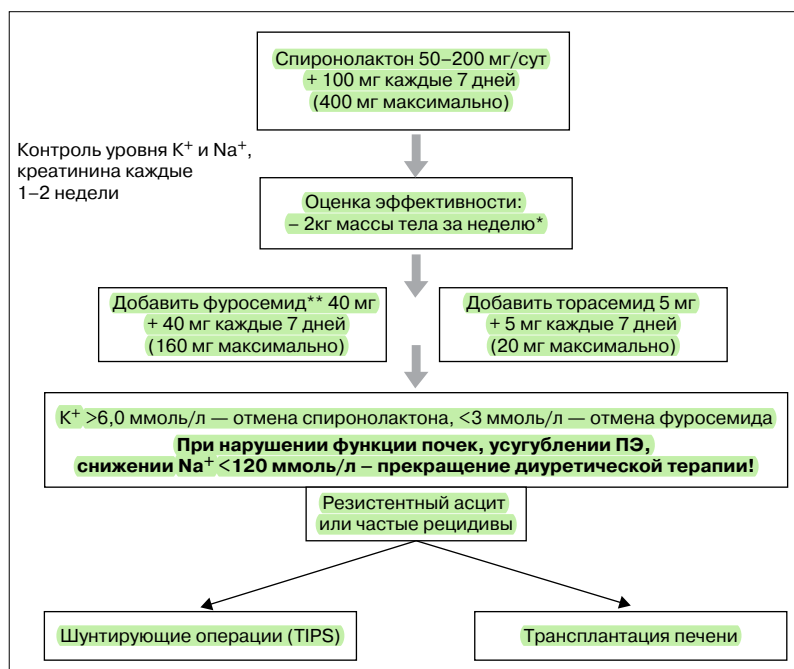


Рис. 4. Лечебный алгоритм при асците

*Максимальное уменьшение массы тела для пациентов без периферических отеков – 0,5 кг в день, с периферическими отеками – 1 кг в день (риск почечной недостаточности и гипонатриемии!).

**Спиронолактон и петлевые диуретики обладают функциональным антагонизмом – рекомендуется назначать препараты с разницей в 3 ч

Fig. 4. Therapeutic approach in ascites.

*The maximal weight loss in patients without dependent edema - 0,5 kilogram per day, with dependent edema - 1 kilogram per day (risk of renal failure and hyponatremias!).

** Spironolactone and loop diuretics have functional antagonism - it is recommended to administer drugs with at least three hour interval.

ся максимально допустимая доза верошпирона 400 мг/сут. 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.

Диуретическая терапия должна проводиться при обязательном тщательном мониторинговании состояния больного, уровня его сознания и контроле за содержанием электролитов в сыворотке крови (натрий и калий). Уменьшение концентрации сывороточного натрия менее 120 ммоль/л, прогрессирующая почечная недостаточность и углубление печеночной энцефалопатии являются показанием для срочной отмены диуретиков. При снижении уровня сывороточного калия менее 3 ммоль/л следует отменить фуросемид, а при повышении более 6 ммоль/л – отменить верошпирон.

Пациентам с 3-й 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 побоч-

ных проявлений, чем диуретическая терапия. При эвакуации жидкости объемом более 5 л 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).

Необходимо помнить, что при приеме диуретических препаратов часто развиваются 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. 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.

Не следует забывать, что нередко асцит ошибочно расценивается как резистентный. Причинами неэффективности диуретической терапии может быть несоблюдение пациентом гипонатриемической диеты, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, вызывающих задержку жидкости, назначение низких доз диуретиков.

Инфекционные осложнения цирроза печени

Бактериальные инфекции у больных ЦП присутствуют на момент госпитализации у 25–30% пациентов и повышают риск смерти в первый месяц на 38%. К наиболее распространенным инфекционным осложнениям относятся: СБП, мочевиная инфекция, пневмония, инфекции мягких тканей и бактериемия. Тяжесть состояния по классификации MELD, большое количество инвазивных процедур, маленькое расстояние между кроватями и пребывание в условиях клиники

служат предрасполагающими факторами для развития нозокомиальной инфекции у больных циррозом [16, 24].

По времени возникновения выделяют инфекции:

- внебольничную (*community-acquired*) – диагноз установлен в первые 48–72 ч 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 ч от момента поступления больного, имевшего не менее 2 дней госпитализации в предшествующие 6 месяцев (30% госпитализированных больных); также чаще представлена СБП и мочевой инфекцией;

- нозокомиальную – диагноз установлен после 48–72 ч от момента поступления больного (40% госпитализированных больных); преимущественно проявляется в виде мочевой и *Cl. difficile*-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 месяцев и применение β-лактамов на протяжении предыдущих 3 месяцев, 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 детальное изучение жалоб и анамнеза, полное физикальное обследование, подсчет нейтрофилов в общем анализе крови, диагностический парацентез с посевом асцитической жидкости, посев крови, анализ мочи и посев мочи, общий анализ мокроты, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, посев кала, исследование токсинов А и В *Cl difficile* в кале, оценку признаков систем-

ной реакции организма (*Systemic inflammatory response syndrome, SIRS*) на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция).

Критерии SIRS:

- Температура тела ≥ 38 °C (фебрильная) или ≤ 36 °C (гипотермия)
- Частота сердечных сокращений ≥ 90 в минуту (тахикардия)
- Тахипноэ: частота дыхания ≥ 20 в минуту или гипервентиляция с содержанием диоксида углерода в крови ≤ 32 мм рт. ст.
- Лейкоцитоз ($\geq 12 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения ($\leq 4 \times 10^9/\text{л}$) или смещение лейкоцитарной формулы влево.

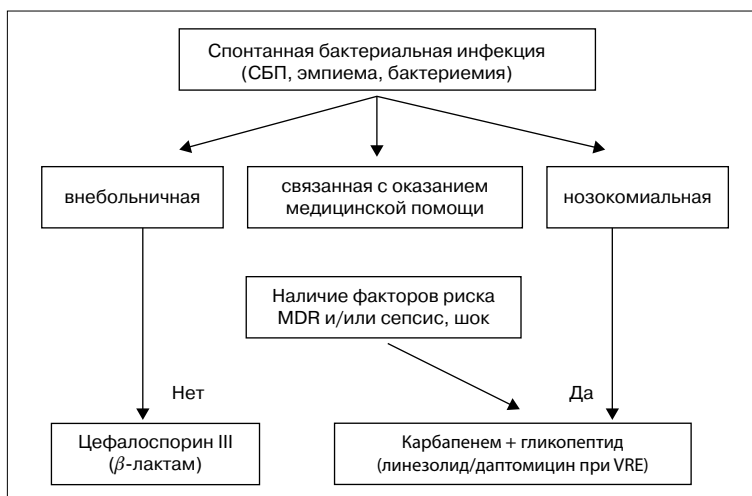


Рис. 5. Алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии при инфекционных осложнениях ЦП
VRE – ванкомицинрезистентные *Enterococcus*
Fig. 5. Empirical antibacterial therapy at infection related complications of LC: management algorithm
VRE - vancomycin-resistant *Enterococcus*

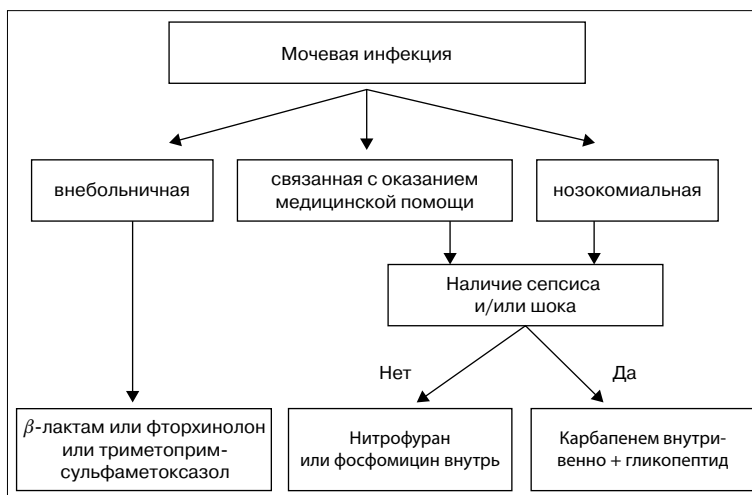


Рис. 6. Алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии при мочевой инфекции
Fig. 6. Empirical antibacterial therapy in the urinary infection: management algorithm

Таблица 10

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частотой выявления MDR-штаммов

Тип инфекции	Рекомендуемые группы препаратов
СБП, эмпиема, бактериемия	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид*
Мочевая инфекция**:	
без осложнений	Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь или фосфомицин 1,0 г/сут
SIRS/сепсис	Карбапенем + гликопептид*
Пневмония	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + ципрофлоксацин 400 мг/8 ч внутривенно при риске MRSA#: + ванкомицин или линезолид внутривенно
Инфекции мягких тканей	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид*

* При высоком риске VRE ванкомицин следует заменить на даптомицин или линезолид внутривенно.

**В том числе инфекции, связанные с медицинской помощью.

#Пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких, [любая] предшествующая антибактериальная терапия, носители MRSA (метициллинрезистентные *St. aureus*) в носоглотке.

Таблица 11

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с низкой частотой выявления MDR-штаммов

Тип инфекции	Рекомендуемые группы препаратов
СБП, эмпиема, бактериемия	Пиперциллин-тазобактам
Мочевая инфекция*:	
без осложнений	Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь или фосфомицин 1,0 г/сут
SIRS/сепсис	Пиперциллин-тазобактам (сепсис)
Пневмония*	Пиперциллин-тазобактам
Инфекции мягких тканей	Цефтазидим + клоксациллин

*В том числе инфекции, связанные с медицинской помощью.

Таблица 12

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частотой выявления ESBL-штаммов

Тип инфекции	Рекомендуемые группы препаратов
Спонтанная инфекция:	
нетяжелого течения	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно
тяжелая + сепсис/шок	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид
Мочевая инфекция:	
без осложнений	Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь
SIRS	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно
сепсис + септический шок	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид
Пневмония	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + ципрофлоксацин 400 мг/8 ч внутривенно при риске MRSA: + ванкомицин или линезолид внутривенно
Инфекции мягких тканей	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид

Таблица 13

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частотой выявления ESBL- и VSE-штаммов

Тип инфекции	Рекомендуемые группы препаратов
СБП, эмпиема, бактериемия	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид
Мочевая инфекция:	
без осложнений	Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь
сепсис	Карбапенем
Пневмония	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + ципрофлоксацин 400 мг/8 ч внутривенно при риске MRSA: + ванкомицин или линезолид внутривенно
Инфекции мягких тканей	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид

Таблица 14

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частотой выявления ESBL- и VRE-штаммов

Тип инфекции	Рекомендуемые группы препаратов
СБП, эмпиема, бактериемия	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно + линезолид или даптомицин
Мочевая инфекция:	
без осложнений	Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь
SIRS	Карбапенем
сепсис + септический шок	Карбапенем + линезолид или даптомицин
Пневмония	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + ципрофлоксацин 400 мг/8 ч внутривенно при риске MRSA: + ванкомицин
Инфекции мягких тканей	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + линезолид или даптомицин

Диагностика бактериальных осложнений ЦП часто представляет сложности в связи со стертой клинической картиной заболевания. Иногда инфекционные осложнения проявляются лишь усугублением печеночной энцефалопатии. К простым и доступным скрининговым тестам на наличие бактериальной инфекции при циррозе печени относится *C-реактивный белок* (СРБ) и про-кальцитонин (>0,5 нг/мл).

Алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии при инфекционных осложнениях ЦП представлен на рис. 5.

К препаратам выбора при мочевиной инфекции относятся β -лактамы (фторхинолоны, триметоприм-сульфаметоксазол) при внебольничной инфекции, нитрофуран (фосфомицин) при инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, или карбапенем внутривенно + гликопептид при нозокомиальной инфекции (рис. 6) [10].

В случае развития нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частотой выявления MDR-штаммов необходима «тяжелая артиллерия» в виде карбапенема, цефалоспорины, гликопептида (табл. 10).

При эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций в регионах с низкой

частотой выявления MDR-штаммов предпочтение следует отдать пиперациллин-тазобактаму, нитрофуранам и комбинации цефтазидима и клотаксациллина (табл. 11).

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частотой выявления ESBL-штаммов (*ESBL — Enterobacteriaceae*, продуцирующие β -лактамазу расширенного спектра) представлена в табл. 12.

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

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

В случае нахождения больного в отделении интенсивной терапии и наличия тяжелого сепсиса или шока (по шкалам оценки тяжести состояния APACHE III ≥ 15 или SOFA >8) возможно применение эмпирической антибактериальной терапии, представленной на рис. 7.

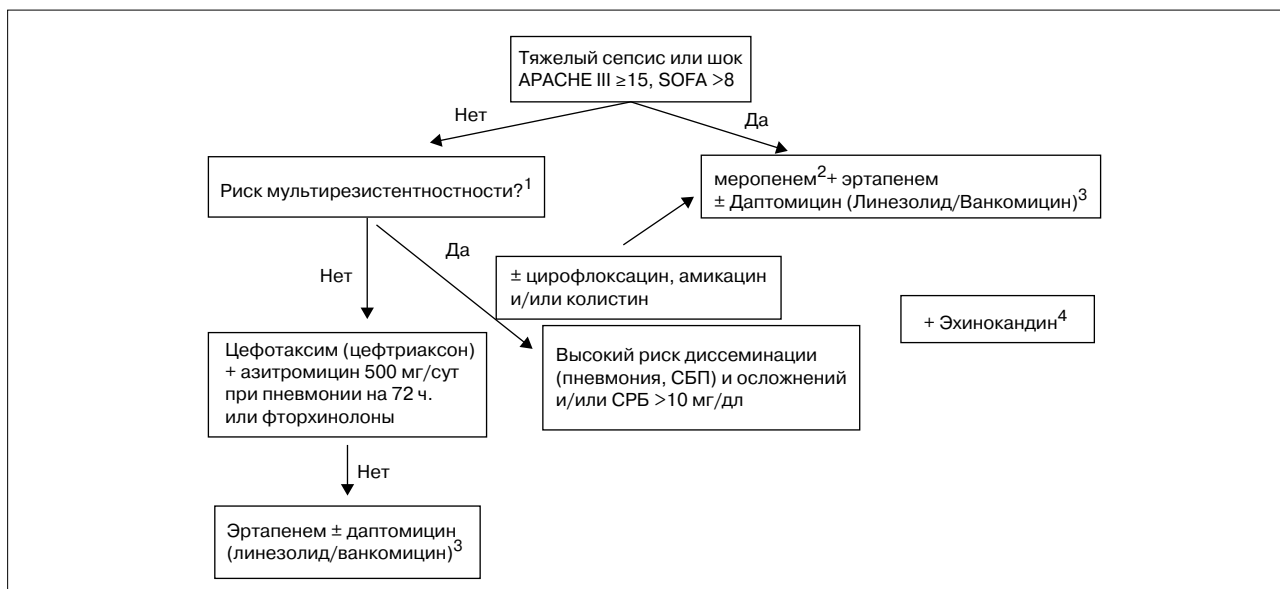


Рис. 7. Эмпирическая антибактериальная терапия в отделении интенсивной терапии

1 – факторы риска: ранее выявленные штаммы, антибактериальная терапия или госпитализация в течение >5 дней в течение последних 3 мес, домашний уход с сиделкой/медсестрой

2 – в случае предшествующего лечения карбапенемами назначают Пиперциллин-тазобактам (или Цефотазидим + Тигециклин)

3 – Линезолид в случае пневмонии, инфекций мягких тканей или ЦНС; Ванкомицин назначается вместо Даптомицина/Линезолида при СКФ >60 мл/мин, отсутствии других нефротоксичных лекарств и анамнеза терапии этим препаратом в течении 1 мес

4 – при наличии 2 и более критериев: (1) колонизация *Candida* spp (кандидурия или в ректальном мазке) и прием антибиотиков или стероидов, (2) парентеральное питание, (3) панкреонекроз или операции на ЖКТ, (4) заместительная почечная терапия.

Fig. 7. Empirical antibacterial therapy in intensive care unit

1 – risk factors: early identification of strain, antibacterial therapy or hospital admission for over 5 days within the last 3 months, nurse-assisted medical care at home

2 – in the case of previous carbapenem treatment administer piperacillin/tazobactam (ceftazidime + tigecycline) 3 – Linezolid in the case of pneumonia, soft-tissue or CNS infection; Vancomycin is prescribed instead of Daptomycin/ Linezolid at RFR> 60 ml/min., absence of the other nephrotoxic drugs and intake with this drug during the previous month; 4 – in the presence of 2 and more criteria: (1) colonization of *Candida* spp (candiduria or positive rectal swab) and intake of antibiotics or steroids, (2) parenteral nutrition, (3) pancreatic necrosis or gastrointestinal surgery, (4) renal replacement therapy

Инфицирование асцитической жидкости

Цирроз печени часто служит причиной вторичного иммунодефицита. Спонтанный бактериальный перитонит, 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 пече-

ночной энцефалопатии 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, часто температура тела повышается только до субфебрильных цифр. У 10–15% пациентов возникают рвота, диарея, наблюдаются признаки пареза кишечника. Иногда заболевание манифестирует септическим шоком с выраженной гипотензией, тахикардией, олигурией.

Таблица 15

Классификация инфицированных асцитов (по P. Gines)

Тип инфекции	Количество нейтрофилов в 1 мм ³ 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

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 ПЭ, что затушевывает другую симптоматику.

Большинство эпизодов инфицирования АЖ вызывается кишечными бактериями. В 70% случаев возбудителями бактериального асцита служат грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli* и *Klebsiella spp*; 10–20% составляют грамположительные кокки (*Streptococcus pneumoniae*), часто встречается *Candida albicans* [8]. Анаэробную флору высевают в 3–4% случаев.

К основным факторам, предрасполагающим к развитию инфицирования асцитической жидкости, относят [18]:

- Тяжелое заболевание печени — уровень сывороточного билирубина выше 3,2 мг/дл, количество тромбоцитов крови ниже 98 тыс./мл

- Желудочно-кишечное кровотечение

Содержание белка асцитической жидкости менее 1 г/дл и/или C_3 -компонента комплемента ниже 13 мг/дл

- Инфекция мочевыводящих путей

- Избыточный бактериальный рост

- Врачебные манипуляции (введение мочевого, внутривенного катетера и/или пребывание пациента в отделении интенсивной терапии)

- Эпизоды СБП в анамнезе

Диагностика инфицирования асцитической жидкости

Ввиду того, что клинические проявления инфицирования АЖ нередко неспецифичны, диагноз этого осложнения основывается на результатах ее исследования. Критерии диагноза представлены в табл. 15 [13].

Из данных таблицы видно, что инфицирование асцитической жидкости подразделяется на *собственно спонтанный бактериальный перитонит*, при котором количество нейтрофилов составляет более 250 в 1 мм³ независимо от результата посева АЖ, и *бактериальный асцит*, при котором оно менее 250 в 1 мм³, но отмечается положительный результат посева. *Вторичный бактериальный перитонит* может быть заподозрен при получении полимикробной культуры посева АЖ в сочетании с нейтрофилами ≥ 250 в 1 мм³. Этот вариант инфицирования возникает в случае перфорации кишки, таким пациентам требуется срочное проведение рентгенологического или КТ-исследования, при необходимости хирургическое вмешательство. *Полимикробный бактериальный асцит* — ятрогенное состояние, вызванное повреждением кишечника во время выполнения парацентеза. Результат посева положительный, но полимикробный бактериальный асцит обычно не приводит к увеличению содержания нейтрофилов

и разрешается самостоятельно. *Спонтанная бактериальная эмпиема плевры* возникает у пациентов с гидротораксом. Диагноз устанавливается при высеивании микрофлоры и количестве нейтрофилов в плевральной жидкости ≥ 250 в 1 мм³ 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 принимается по 2 г каждые 8 ч в течение 5–7 дней (эффективен в 90% случаев). В зависимости от эпидемических данных возможен подбор эмпирической терапии (см. табл. 10–14).

Неэффективность антибиотикотерапии определяют по отсутствию улучшения клинической картины 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 терапии необходимо помнить о возможности развития вторичного перитонита.

Наиболее важным негативным предиктором выживаемости при СБП служит развитие почечной недостаточности. 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 АЖ и высокий уровень билирубина.

Профилактика инфицирования асцитической жидкости

Вследствие того, что повторные эпизоды СБП отмечаются у 70% больных и служат основной причиной летальных исходов, эти пациенты должны быть включены в Лист ожидания трансплантации печени. Им показано проведение профилактики инфицирования АЖ препаратами группы фторхинолонов (норфлоксацин,

ципрофлоксацин) **постоянно** до исчезновения асцита или пересадки печени. Профилактика антибактериальными средствами проводится и в случае кровотечения из верхних отделов ЖКТ 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. В случае неэффективности лечения необходимо помнить также 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 – функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек. Международное общество по изучению асцита для установления диагноза ГРС рекомендует использовать следующие критерии [13]:

- Цирроз печени с асцитом
- Креатинин сыворотки крови выше 1,5 мг/дл (>133 ммоль/л)
- Не отмечается снижение сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл (133 ммоль/л) после 2-дневной отмены диуретической терапии и введения жидкости с альбумином (рекомендуемая доза альбумина 1 г/кг в сутки до максимальной 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 эритроцитов 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 ГРС развивается в течение 6 месяцев от момента первой госпитализации по поводу асцита, у 40% – в течение 5 лет.

Классификация

Возможно развитие двух типов гепаторенального синдрома. ГРС 1-го типа протекает с быстрой декомпенсацией, уровень сывороточного креатинина обычно превышает 2,5 мг/дл. Этот синдром чаще возникает на фоне СБП, алкогольного гепатита или выполнения объемного парацентеза без последующего восполнения альбумином. Без лечения или пересадки печени больные с ГРС 1-го типа живут не более 2 недель.

ГРС 2-го типа развивается у пациентов с декомпенсацией заболевания печени и тесно связан с резистентным асцитом. При этом варианте заболевание характеризуется медленным течением, почечная недостаточность менее выражена (креатинин сыворотки не превышает 1,5–2,5 мг/дл).

Клинические симптомы

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

Диагностика

При наличии выраженного асцита без ответа на проводимую терапию, артериальной гипотензии, гипонатриемии следует помнить о вероятности развития у пациента ГРС. Диагностика основывается на критериях Международного клуба по изучению асцита (IAS) (2007 г.). Для постановки диагноза требуется наличие всех критериев (см. выше). После выявления почечной недостаточности диагностика ГРС осуществляется методом исключения. Необходимо последовательно исключить преренальную *острую почечную недостаточность* (ОПН), развивающуюся при потере жидкости; гемодинамический и септический шок, приводящий к острому канальцевому некрозу; прием нефротоксичных 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 обуславливает в данный момент тяжесть состояния пациента.

Таблица 16

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 плазмы/мочи	>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 числа эритроцитов и лейкоцитов	Увеличение количества лейкоцитов, эритроцитов
Причины и провоцирующие факторы	ЦП, осложненный резистентным асцитом, желудочно-кишечным кровотечением, инфекцией	Уменьшение эффективного объема циркулирующей крови (ОЦК)	Снижение эффективного ОЦК, нефротоксичные вещества, сепсис	Зависит от варианта заболевания
Эффект увеличения ОЦК	Нет эффекта	Улучшение	Следует поддерживать нормоволемию	Следует поддерживать нормоволемию

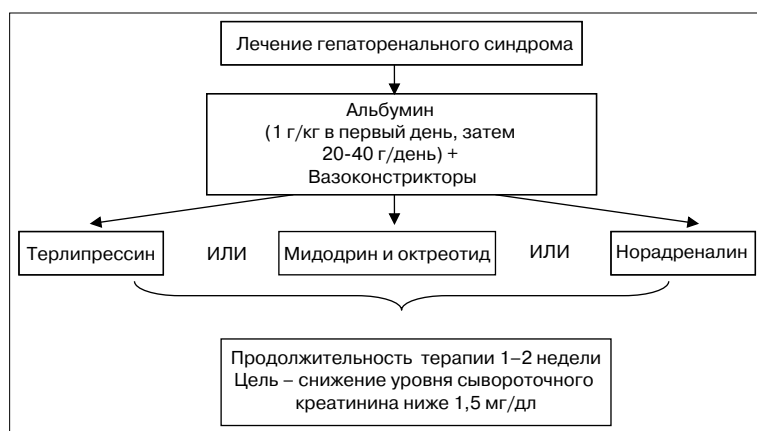


Рис. 8. Схема ведения пациентов с гепаторенальным синдромом

Fig. 8. Hepatorenal syndrome management algorithm

Дифференциальная диагностика

ГРС чаще всего приходится дифференцировать с острым канальцевым некрозом при токсических нефропатиях, с 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 (ацетаминофен, бледная поганка и т. д.) или вследствие действия антибиотиков, рентгеноконтрастных препаратов. Почечная

недостаточность у больных ЦП может иметь в качестве причины не ГРС (табл. 16), а предшествующие заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит и др.). Без предшествующей патологии печени острая почечная недостаточность в большинстве случаев возникает при остром вирусном гепатите. Вирусные гепатиты вызывают развитие гломерулонефрита, IgA-нефропатии, криоглобулинемии. Первичный склерозирующий холангит ассоциируется с мембранозным и мембранозно-пролиферативным 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 ряда лекарственных препаратов, в частности аминогликозидов. Сочетанный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (или блокаторов ангиотензиновых рецепторов) и *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС) вызывает падение артериального давления, снижение

СКФ и развитие преренальной гемодинамической почечной недостаточности.

Лечение

Лечение ГРС осуществляется на фоне продолжающейся терапии печеночной недостаточности. При необходимости проводится парацентез с последующим введением альбумина, однако лучшим методом лечения, несомненно, служит пересадка печени. Из фармакологических средств препаратами выбора считаются системные вазоконстрикторы и плазмозаменители (рис. 8).

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 одного терлипрессина 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 ч, максимальная доза — 2 мг каждые 4 ч. Кроме того, в ряде стран, где не зарегистрирован терлипрессин, возможно применение мидодрина (агониста 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 12,5 мг) перорально 2 раза в день, октреотид в дозе 100 мг (максимальная 200 мг) подкожно 2 раза в день. Также вместе с альбумином может применяться норадrenalин (другой агонист альфа-адренорецепторов) в дозе 0,5–3 мг/ч внутривенно через инфузomat либо дофамин 100 мг за 12 ч, при отсутствии за указанное время увеличения диуреза 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 развиваться спастические боли в животе, тошнота, рвота, головная боль. Указанные эффекты возникают из-за повышения тонуса гладких мышц сосудистой стенки, что приводит к сужению вен и венул, особенно в брюшной полости. В период лечения необходимо контролировать гемодинамические показатели (пульс, АД). В некоторых исследованиях показано, что выживаемость у пациентов с ГРС, ответивших на лечение (когда уровень сывороточного креатинина снижается до 1,5 мг/дл), выше, чем у не ответивших.

Таким образом, основной целью медикаментозного лечения ГРС служит нормализация функции почек с последующей пересадкой печени. Пациенты, успешно леченные перед операцией аналогами вазопрессина и альбумином, имеют те же посттрансплантационные исходы и выживаемость, что и больные после трансплантации без ГРС. Это подтверждает концепцию, что перед трансплантацией пациенты с ГРС должны 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 и через 48 часов в дозе 1 г/кг. Введенный альбумин сокращает частоту развития ГРС с 30 до 10% и соответственно улучшает выживаемость. Назначение пентоксифиллина 400 мг 2–3 раза в день перорально на протяжении месяца у больных алкогольным гепатитом снижает частоту ГРС и смертность с 35 и 46% до 8 и 24% соответственно.

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

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

Варикозное расширение вен пищевода и желудка с кровотечением из них — клиническое 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 портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени. В норме портальный градиент составляет 1–5 мм рт ст. Клинически значимой ПГ становится при повышении портального градиента давления >10 мм рт ст. [9]. Классификация портальной гипертензии основана на локализации портального блока [12].

1. Надпеченочная

– Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда – Киари, инвазия опухоли)

– 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 (шистосомоз, саркоидоз, туберкулез)

- 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 витамином А
- Системный мастоцитоз
- Печеночная пурпура
- Цитотоксичные лекарства

Постсинусоидальная

- Веноооклюзионная болезнь
- Алкогольный центрлобулярный гиалиновый склероз

3. 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 ЦП. 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 ЦП.

Диагностика

У больного с заболеванием печени о развитии ЦП говорят следующие клинические признаки: спленомегалия, асцит, печеночная энцефалопатия и варикозное расширение вен пищевода. И наоборот, при выявлении любого из этих симптомов необходимо исключить ЦП и цирроз печени.

Косвенным подтверждением диагноза ЦП служит обнаружение варикозно-расширенных вен пищевода при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС). Отсутствие ВРВ требует проведения ЭГДС не реже 1 раза в 2 года, при наличии ВРВ эндоскопическое исследование выполняется ежегодно. Кроме того, при 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 трети пищевода или тотальный варикоз) и варикозное расширение вен желудка.

При выполнении ЭГДС оценивают также наличие и выраженность васкуло- и гастропатии – совокупности макроскопических проявлений, наблюдаемых в слизистой оболочке пищевода и желудка при портальной гипертензии, связанных с эктазией и дилатацией сосудов слизистой и подслизистой слоев без значительных воспалительных изменений. Выделяют три 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 являться прогностическим критерием развития кровотечения:

- Вены при инсuffляции воздуха спадаются (не напряжены) – давление в портальной системе невысокое и риск развития кровотечения мал

• Вены при инфляции не спадаются (напряжены) – давление в портальной системе высокое, соответственно высок 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 portoкавальных коллатералей (параумбиликальная вена, варикозные расширения селезеночной вены и др.). В целях диагностики ПГ режее 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 ней и давление заклинивания печеночной вены. Последнее повышается при синусоидальной (в том числе при циррозе печени) и постсинусоидальной портальной гипертензии, но не изменяется при пресинусоидальной портальной гипертензии.

«Золотым стандартом» в оценке портальной гипертензии и степени ее выраженности служит портальный градиент давления. Как было сказано выше, ПГ характеризуется патологическим увеличением градиента портального давления (разность давления между воротной и нижней полостью веной) и формированием портосистемных коллатералей, шунтирующих часть портального кровотока в системную циркуляцию, минуя печень. Через кубитальную, внутреннюю яремную либо бедренную вену в одну из ветвей печеночной вены вводят до упора катетер, раздувают расположенный на его конце баллон, препятствуя оттоку крови, и измеряют заклиненное печеночное венозное давление. После этого баллон рас-

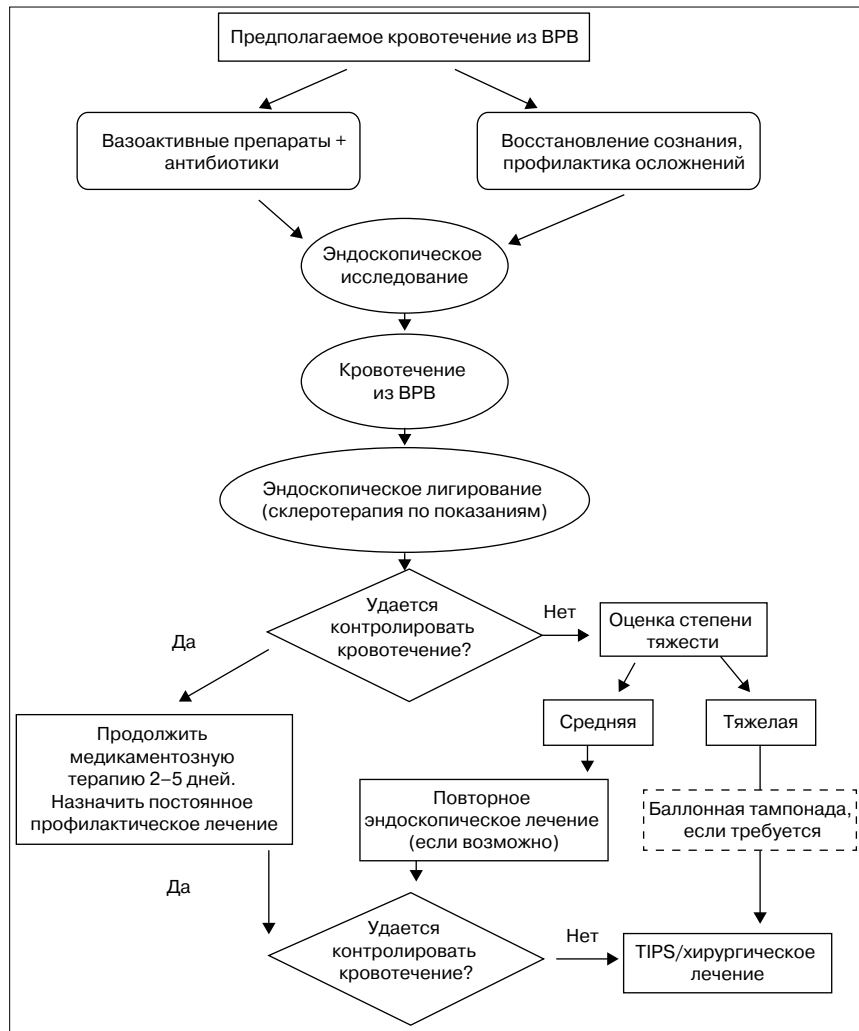


Рис. 9. Алгоритм лечения острого кровотечения из ВРВ
 Fig. 9. Treatment of VEV bleeding algorithm

пускают и устанавливают уровень свободного печеночного венозного давления. Разница между заклиненным и свободным печеночным венозным давлением представляет собой градиент печеночного 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 печеночного 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 portoкавального 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

Классификация степени кровопотери

Показатель	Степень кровопотери		
	легкая	средняя	тяжелая
Гемоглобин, г/л	>100	80–100	<80
ЦВД, см вод. ст.	5–15	<5	0
Пульс, ударов в минуту	<100	<110	>110
АД систолическое, мм рт. ст.	Норма	>90	<90
Диурез, мл/мин	1–1,2	<0,5	<0,2
Дефицит ОЦК, %	<20	20–30	>30

которой контрастное вещество вводят в чревный ствол, селезеночную или верхнюю брыжеечную артерию.

Основными задачами терапии при острых варикозных кровотечениях являются:

- 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 [4]

- Восполнение ОЦК, используя осторожное введение свежемороженой плазмы
- Трансфузия эритроцитарной массы для поддержания НЬ на уровне 80 г/л
- Антибиотикотерапия для предупреждения спонтанного бактериального перитонита
- Профилактика печеночной энцефалопатии
- Проведение ЭГДС сразу при поступлении в стационар
- Баллонная тампонада – используется только при массивном кровотечении как временная мера
- При подозрении на кровотечение из ВРВ как можно раньше должны быть назначены вазоактивные препараты
- Эндоскопическое лигирование является рекомендуемым методом гемостаза, при невозможности выполнения можно использовать эндоскопическую склеротерапию
- При кровотечении из ВРВ желудка применяется тканевая адгезив (N-butyl-cyanoacrylate)

Методы лечения и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода

- Эндоскопическая склеротерапия
- Эндоскопическое лигирование
- Сочетание лигирования и тромбирования
- TIPS (трансъюгулярное внутрипеченочное портокавальное шунтирование)
- Баллонная ретроградная трансвенозная облитерация варикозно-расширенных вен

• Экстренные хирургические вмешательства (пересечение пищевода с помощью сшивающего аппарата – операция Пациоры)

- Назначение β -адреноблокаторов, ингибиторов протонной помпы
- Применение аналогов вазопрессина и соматостатина

Алгоритм лечения острого варикозного кровотечения представлен на рис. 9.

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 ЖКТ, – рвота свежей или реже видоизмененной кровью («кофейная гуща») и черный дегтеобразный стул (мелена).

Оценка *центрального венозного давления* (ЦВД), дефицита ОЦК, диуреза, измерение АД и подсчет частоты сердечных сокращений, а также лабораторные показатели позволяют получить очень важные объективные данные о степени тяжести кровотечения (табл. 17).

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 вазопрессинном

• Вазоконстрикторы, которые снижают портальное давление, вызывают спланхническую вазоконстрикцию и соответственно уменьшают объем портальной крови (табл. 18). К *прямым вазоконстрикторам* относится вазопрессин и его синтетический аналог терлипрессин. Эти препараты непосредственно воздействуют на гладко-

Таблица 18

Препараты выбора при лечении острых кровотечений из варикозно-расширенных вен*

Препарат/вид вмешательства	Доза	Длительность	Наблюдение
Вазоконстрикторные 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 ч в течение 48 ч, затем внутривенно по 1 мг каждые 4 часа	2–5 дней	При отсутствии эффекта решить вопрос о проведении TIPS
Соматостатин	Болюсно 250 мкг, затем капельно 250–500 мкг/ч	2–5 дней	При неконтролируемом кровотечении возможно повторное болюсное введение в течение часа. При отсутствии эффекта решить вопрос о проведении TIPS
Вапреотид (гексапептидный аналог соматостатина, в РФ не зарегистрирован)	Болюсно 50 мкг, затем капельно 50 мкг/ч	2–5 дней	При повторном кровотечении во время терапии решить вопрос о проведении TIPS
Антибактериальные препараты			
Цефтриаксон	Внутривенно 1 г/сут	5–7 дней либо до выписки из стационара	Назначается коротким курсом (если не развился спонтанный бактериальный перитонит). Рекомендован для пациентов с декомпенсированным заболеванием и/или резистентностью к хинолонам
Норфлоксацин	400 мг перорально 2 раза в день	5–7 дней либо до выписки из стационара	Рекомендован при небольшой вероятности 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	Использовать только во время диагностической ЭГДС	Продолжить совместно с лигированием пока не будет достигнута облитерация варикозных узлов

*Необходимо применять лишь один вазоконстрикторный препарат из перечисленных в таблице, в комбинации с одним антибиотиком и одним из видов эндоскопического вмешательства.

мышечные 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 [17]. Паравазальное или интравазальное введение склерозирующих средств также рекомендовано при кровотечениях из изолированных варикозно-расширенных вен желудка. Для предупреждения инфекционных осложнений необхо-

димо профилактическое назначение антибактериальных препаратов.

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

Терлипрессин (N-триглицил-8-лизин-вазопрессин), синтетический аналог гормона задней доли гипофиза — вазопрессина с более выраженным, чем у природного вещества, сосудосуживающим действием. Фармакологические свойства терлипрессина проявляются в сосудосуживающем действии на артериолы, венулы и вены висцеральных органов и гладкую мускулатуру, что способствует уменьшению кровотока через печень и снижению

портального давления. Действие терлипрессина по времени более продолжительно, чем лизинвазопрессина.

Мета-анализ 20 рандомизированных исследований с участием 1609 пациентов по оценке безопасности и эффективности применения терлипрессина при острых кровотечениях из ВРВ показал, что его использование 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. В случае отсутствия терлипрессина возможно назначение соматостатина, октреотида или вапреотида.

При массивном кровотечении из ВРВ пищевода и кардиального отдела желудка, когда проведение лигирования или склерозирующей терапии оказывается невозможным из-за плохой видимости, больным устанавливают трехпросветный зонд-обтуратор Блэкмора (Sengstaken-Blakemore). При локализации варикозных вен в фундальном отделе желудка можно использовать зонд Linton-Nachlass (устанавливают на срок не более 12–24 ч). У некоторых пациентов после удаления зонда есть вероятность возобновления кровотечения.

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

5. Всем пациентам необходимо профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия.

6. При неэффективности эндоскопических и лекарственных методов терапии рекомендуется наложение трансъюгулярного портосистемного шунта.

Профилактика варикозных кровотечений

Первичная профилактика проводится у больных циррозом печени классов А и В по Child–Pugh с ВРВ пищевода и желудка малой степени выраженности и/или при портальной гипертензивной гастропатии [12]. Для этого применяются неселективные β -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 подбираются 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- α_1 -адренергической активностью).

У больных с ВРВ пищевода и желудка 2–3-й стадий медикаментозную профилактику необходимо сочетать с эндоскопическим лигированием. В случае противопоказаний альтернативой служит применение изосорбида 5-мононитрата. При достижении целевых дозировок β -блокаторов градиент портального давления снижается <10 мм рт. ст., что уменьшает риск кровотечения.

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

При отсутствии эффекта от эндоскопической и медикаментозной терапии возможно проведе-

ние TIPS с дальнейшим выполнением пересадки печени.

Дилуционная гипонатриемия

Гипонатриемия разведения, или дилуционная 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 встречается в среднем у трети (30–35%) внутриспитальных больных с циррозом печени и асцитом и служит негативным прогностическим признаком [11]. 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 дилуционной гипонатриемии считаются прием НПВС и выполнение объемного парацентеза без последующего введения плазмозамещающих растворов.

Клинические проявления

У больных ЦП дилуционная 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 дилуционной гипонатриемии — ограничение введения жидкости и отмена диуретических препаратов (уровень Na ниже 125 ммоль/л). Ограничение объема жидкости до 1 л 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. Ниже приводится **дифференциаль-**

ный диагноз гипонатриемии с **гипоосмоляльной гипонатриемией**:

• *Первичная потеря натрия*

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

• *Первичная гипергидремия*

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

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 возникновения данного осложнения многофакториальна (гипербилирубинемия, гипогонадизм, изменения в метаболизме Ca^{++} и витамина D, дефицит витамина K). Остеопороз приводит к переломам костей и оказывает существенное влияние на продолжительность и качество жизни больных.

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 исключения 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 трансплантации, так как, учитывая нехватку доноров и длинные сроки ее ожидания, раннее и вместе с тем обоснованное включение в Лист ожидания дает возможность пациенту с ЦП дольше находиться в поле зрения трансплантолога, что увеличивает шансы на операцию. Вместе с тем, суммируя результаты 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. Пациенты

с расчетом на необходимость такой терапии в будущем включаться в него не должны.

Наличие необратимого заболевания печени с прогнозом жизни менее 12 месяцев, отсутствие других методов лечения или диагноз хронического заболевания печени, значительно снижающего качество жизни и трудоспособность пациента, а также прогрессирующее заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем в случае трансплантации, являются показаниями для ее проведения. Данный радикальный метод показан практически всем больным с терминальной стадией заболеваний печени, осложненных кровотечением из ВРВ пищевода/желудка, асцитом, ГРС, энцефалопатией, СБП. Дополнительными показаниями к операции являются выраженная утомляемость, невозможность вести нормальный образ жизни, заметное похудание и упорный кожный зуд. Пациенты 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 Child–Pugh.

Следует подчеркнуть, что наличие у пациентов с циррозом ВРВ пищевода и/или кардии и имеющееся в анамнезе кровотечение из них рассматриваются большинством авторов как настоятельное показание к трансплантации печени, несмотря на удовлетворительную ее функцию.

Таким образом, главным принципом при определении показаний для ортотопической трансплантации печени является прогнозирование того, что выживаемость после ее выполнения превысит продолжительность жизни больного без нее. К основным противопоказаниям для проведения операции относят:

- Внепеченочные злокачественные заболевания
- Метастатические поражения
- Активную ВИЧ-инфекцию
- Тяжелые сопутствующие заболевания, не поддающиеся трансплантацией
- Активный алкоголизм, наркомания
- Внепеченочный сепсис
- Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы
- Психологическую и социальную несостоятельность больного

Тромбоз воротной вены

Тромбоз воротной вены (ТВВ) при ЦП является частым осложнением (от 8 до 25%). Вероятность возникновения ТВВ увеличивается по мере прогрессирования заболевания. У больных с декомпенсированной стадией цирроза, находящихся в Листе ожидания трансплантации, она составляет до 30% при наличии ГЦК. При цирро-

зе 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 проявляется: кровотечением из ВРВП, развитием рефрактерного асцита, тромбоза брыжеечной вены, вздутием живота и нарушением перистальтики кишечника, увеличением размеров селезенки, болью в животе, тошнотой, энцефалопатией, желтухой, лихорадкой и другими симптомами печеночной недостаточности.

Для постановки диагноза необходимо проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости с УЗ-доплерографией системы воротной вены, КТ органов брюшной полости с ангиографией системы воротной вены. Признаками ТВВ являются обнаружение эхопозитивного образования в воротной вене и отсутствие в ней кровотока по данным доплеровского исследования. Большими диагностическими возможностями обладают 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 указанного осложнения. В частности, изучается эффективность использования антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов, сулодексида) у пациентов с ЦП, состоящих в Листе ожидания трансплантации. По наблюдениям В. John и соавт., использование антикоагулянтной терапии, которая способствует восстановлению проходимости сосуда, приводит к реканализации последнего в 25–69% случаев.

Заключение

В последние 15–20 лет циррозу печени и его осложнениям 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 рассматриваемой категории больных — трансплантация печени, которую, к сожалению, не всегда можно выполнить своевременно. Правильно подобранная тактика лечения осложнений цирроза печени — очень трудная задача, но ее выполнение позволит пациентам благополучно дождаться трансплантации органа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Анисимов А.Ю., Верткин А.Л., Девятов А.В., Дзидзава И.И., Жигалова С.Б., Затевахин И.И., Ивашкин В.Т., Киценко Е.А., Котив Б.Н., Лебезев В.М., Лопаткина Т.Н., Маевская М.В., Манукьян Г.В., Монахов Д.В., Назыров Ф.Г., Огурцов П.П., Павлов Ч.С., Прудков М.И., Хоронько Ю.В., Цицашвили М.Ш., Чжао А.В., Шерцингер А.Г., Шиповский В.Н. Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-po-lecheniyu-krovotечenii-iz-varikozno-rasshirenyh-ven-pischevoda-i-zheludka.html> [Anisimov A. Yu., Vertkin A. L., Devyatov A. V., Dzidzava I. I., Zhigalova S. B., Zatevakhin I. I., Ivashkin V. T., Kitsenko E. A., Kotiv B. N., Lebezev V. M., Lopatkina T. N., Mayevskaya M. V., Manukyan G. V., Monakhov D. V., Nazyrova F. G., Ogurtsov P. P., Pavlov Ch. S., Prudkov M. I., Khoronko Yu. V., Tsitsiashvili M. Sh., Chzhao A. V., Shertsinger A. G., Shipovsky V. N. Clinical guidelines on treatment of esophageal and stomach variceal bleeding. [Http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-po-lecheniyu-krovotечenii-iz-varikozno-rasshirenyh-ven-pischevoda-i-zheludka.html](http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-po-lecheniyu-krovotечenii-iz-varikozno-rasshirenyh-ven-pischevoda-i-zheludka.html)]
2. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. Изд. 2-е. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2002. [Liver and biliary diseases. Manual for physicians. 2nd ed. under the ed.: V.T. Ivashkin. M.: ed. house «M-Vesti», 2002].
3. Ивашкин В.Т. О состоянии организации медицинской помощи больным с заболеванием органов пищеварения в РФ: Доклад на коллегии в Министерстве здравоохранения РФ. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(3): 4-9. [Ivashkin V.T. On state of medical care organization patient with digestive diseases in the Russian Federation: Ministry of Health of the Russian Federation board report. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14(3):4-9].
4. Ивашкин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени. Рос физиол журн 2009; 95(10): 1074-92. [Ivashkin V.T. Portal hypertension complications at liver cirrhosis. Ros fiziol zhurn 2009; 95(10):1074-92].
5. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В., Знойко О.О., Дудина К.Р., Кареткина Г.Н. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(3):58-88. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayevskaya M.V., Znoyko O.O., Dudina K.R., Karetkina G.N., et al. Diagnostics and treatment of hepatitis B in adult patients: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian Scientific Liver Society. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(3): 58-88.
6. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(2): 41-70. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayevskaya M.V., et al. Diagnostics and treatment of hepatitis B in adult patients: guidelines Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(2): 41-70].
7. Маевская М.В. Влияние вируса гепатита С на продолжительность жизни больных алкогольным циррозом печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(2): 22-9 [Mayevskaya M.V. The impact of hepatitis C virus on life expectancy in alcoholic liver cirrhosis patients. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14(2):22-9].
8. Федосына Е.А. Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с асцитом. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. [Fedosyina Ye.A. Disease progression and life prognosis in liver cirrhosis with ascites. MD degree thesis. M, 2006].
9. Федосына Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(5): 46-55. [Fedosyina Ye.A., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of portal hypertension treatment in liver cirrhosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(5):46-55].
10. Acevedo J., Silva A., Prado V., Fernández J. The new epidemiology of nosocomial bacterial infections in cirrhosis: therapeutical implications. Hepatol Int 2013; 7(1): 72-9.
11. 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; 41(1): 32-9.
12. Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatment and future options. J Hepatol 2008; 48 (Suppl. 1): 68-92.
13. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53(3): 397-417.
14. 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.
15. 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): 762-68.
16. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. J Hepatol 2005; (Suppl. 1): 85-92.
17. Garcia-Tsao G., Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. N Engl J Med 2010; 362(9): 823-32.
18. Gines P., Arroyo V., Rodes J., Schrier R.W. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Blackwell publishing, 2005.
19. Jiang Q., Xue-Hua J., Ming-Hua Z. L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24(1): 9-14.
20. Leevy C., Phillips J. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. Dig Dis Sci 2007; 52(3): 737-41.
21. Runyo B. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. Hepatology 2009; 49(6): 2087-107.
22. Sanyal A., Mullen K., Bass N. The treatment of hepatic encephalopathy in the cirrhotic patient. Gastroenterol Hepatol (NY) 2010; 6(4 Suppl. 8):1-12.
23. Scarpignato C., Pelosini I. Rifaximin, poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. Chemotherapy 2005; 51 (Suppl. 1): 36-66.
24. Tandon P., et al. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at an US Liver Center. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10(11): 1291-8.

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 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.

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 г 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 (солонка не должна 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 лекарства могут содержать большое количество натрия, особенно нестероидные противовоспалительные средства. 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 фиксируйте свой 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 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

Макаронны ≈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	
Цыпленок	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
Репка	56
Салат	16
Свекла	93
Сельдерей	84
Томаты	10
Тыква	2
Консервы овощные	540–700
Крупы	
Манная	–
Гречневая	33
Пшеничная	85
Овсяная	62
Перловая	–
Рис	79
Макаронные изделия	
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