

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ АСЦИТУ ПРИ ЦИРОЗАХ ПЕЧІНКИ (практичний алгоритм)

У публікації наведено практичний алгоритм діагностики та лікування асциту у хворих на цироз печінки, який ґрунтується на клінічних рекомендаціях останніх років, передовсім на рекомендаціях European Association for the Study of the Liver (2010), American Association for the Study of Liver Diseases (2012) та World Gastroenterology Organisation (2012).

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ASCITE IN LIVER CIRRHOSIS (practical algorithm)

Practical algorithm of diagnostics and treatment of ascite in patients with cirrhosis has been presented in the publication. It is based on clinical recommendations of recent years, primarily on recommendations of European Association for the Study of the Liver (2010), American Association for the Study of Liver Diseases (2012) та World Gastroenterology Organisation (2012).

Показання до виконання діагностичного парацентезу:

- уперше виявлений асцит;
- підозра на злоякісну пухлину;
- симптоми та ознаки ускладненого перебігу асциту.

Матеріал необхідно скеровувати у клінічну, біохімічну і бактеріологічну лабораторію.

Ускладнення при цирозі печінки з асцитом, які потребують проведення діагностичного парацентезу:

- прогресування печінкової енцефалопатії;
- кровотеча з варикозно розширених вен (стравохід, шлунок, пряма кишка);
- ознаки запальної реакції (гарячка, озноб, лейкоцитоз, зрушення лейкоцитарної формули вліво, підвищений вміст С-реактивного білка, збільшення ШОЕ, позитивний результат прокальцитонінового тесту, ріст культури крові);
- ознаки розвитку гепаторенального синдрому.

Лабораторні показники, які необхідно досліджувати в асцитичній рідині:

- **колір асцитичної рідини** (жовтий, червоний, молочний, темно-коричневий);
- **наявність атипових клітин** (в 55% випадків зустрічаються при ГЦК, в 22% – при метастатичному ураженні печінки);

- **концентрація білка** (у разі високої концентрації білка виключити синдром Бадда-Кіарі);
- **сироватково-асцитичний альбуміновий градієнт** (альбумін сироватки – альбумін асцитичної рідини; значення показника ≥ 11 г/л ($\geq 1,1$ г %) є підтвердженням зв'язку асциту з портальною гіпертензією, чутливість методу – 80%); низький сироватково-асцитичний альбуміновий градієнт – до 11 г/л (до 1,1г/%) вказує на можливість пухлини;
- **кількість лейкоцитів** (у разі наявності нейтрофілів ≥ 250 в 1мм^3 почати антибіотикотерапію);
- **глюкоза** (диференціальна діагностика з перфорацією порожнистого органа, онкопатологія);
- **амілаза** (підвищена активність свідчить на користь панкреатичного генезу асциту, наявності перфорації порожнистого органа);
- **білірубін** (диференціальна діагностика з перфорацією біліарного тракту);
- **тригліцериди** (травма лімфатичної протоки);
- **лактатдегідрогеназа** (диференціальна діагностика із запальним процесом у черевній порожнині, онкопатологією);
- **посів асцитичної рідини** на виявлення бактеріальної флори (аеробної та анаеробної). Проводиться біля ліжка хворого у 2 флакони з поживним середовищем.

Диференціальна діагностика асцитів за оцінкою сироватково-асцитичного альбумінового градієнта (СААГ)

СААГ = альбумін сироватки крові – альбумін асцитичної рідини
 Діагностична чутливість 97 %

| СААГ > 11 г/л | СААГ < 11 г/л |
|-----------------------|--------------------------------|
| Цироз печінки | Злоякісні новоутвори очеревини |
| Алкогольний гепатит | Туберкульозний перитоніт |
| Серцева недостатність | Панкреатичний асцит |
| Тромбоз воротної вени | Біліарний асцит |
| Синдром Бадда-Кіарі | Нефротичний синдром |
| Метастази в печінку | Серозит |

Основні фактори ризику спонтанного бактеріального перитоніту (СБП) при цирозі печінки:

- цироз печінки класу 3 по Чайльд П'ю (причому етіологія цирозу принципового значення не має, хоча є окремі вказівки на перевагу інфікування вірусами гепатиту В і D);
- вміст білка в асцитичній рідині менше 10 г/л; сироваткового білірубину більш 45 мкмоль/л, сироваткового креатиніну більш 200 мкмоль/л;
- значне зниження маси тіла;

- кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу й шлунка;
- склеротерапія, парацентез, катетеризація вен, бактеріємія й бактеріурія.

Критерії діагностики СБП:

- абсолютна кількість нейтрофільних лейкоцитів в асцитичній рідині $> 250/\text{мм}^3$;
- позитивний ріст культури асцитичної рідини;
- зниження рівня білка асцитичної рідини $< 15 \text{ г/л}$.

Ознаки гепаторенального синдрому (ГРС)

- Прогресивне підвищення креатиніну в сироватці крові.
- Часто нормальний осад сечі.
- Без або з мінімальною протеїнурією.
- Дуже низький рівень екскреції натрію (тобто концентрація сечі натрію менше 10 ммоль/л).
- Олігурія.

Розвивається, як правило, поступово, але може бути спровокований гострими станами, такими як бактеріальна інфекція (СБП) або шлунково-кишкова кровотеча.

Показання для госпіталізації хворих з цирозом печінки та асцитом

- уперше виявлений;
- резистентний до терапії;
- напружений;
- ускладнений (ГРС, СБП, ПЕ).

Критерії рефрактерного асциту

- тривалість застосування комбінації максимальних доз спіронолактону (400 мг/добу) і фуросеміду (160 мг/добу) не менше одного тижня;
- недостатня відповідь на діуретичну терапію: зниження маси тіла $< 0,8 \text{ кг}$ за чотири дні;
- ранній рецидив асциту: поява асциту 2–3-го ступеня на тлі діуретичної терапії протягом чотирьох тижнів;
- діуретико-асоційовані ускладнення:
 - ГРС;
 - ПЕ;
 - гіпонатріємія (зниження рівня сироваткового натрію на 10 ммоль/л від вихідного показника або абсолютне значення натрію $< 125 \text{ ммоль/л}$);
 - гіпо/гіперкаліємія (за умови зниження рівня сироваткового калію $< 3 \text{ ммоль/л}$ або підвищення $> 6 \text{ ммоль/л}$).

Гіпонатріємія розведення

Гіпонатріємія розведення (гіперволемічна, дилуційна гіпонатріємія) у пацієнтів із цирозом печінки — клінічний синдром, який діагностується на підставі наступних ознак:

- зниження сироваткового рівня натрію <130 ммоль/л;
- збільшення позаклітинного об'єму рідини;
- наявність асцити й/або периферичних набряків.
- Клінічних проявів: нудоти, блювання, апатії, анорексії, летаргії, судом, дезорієнтації, болю голови:
 - зустрічається, у середньому, у $\frac{1}{3}$ (30–35%) госпіталізованих хворих із цирозом печінки й асцитом;
 - гіпонатріємію розведення слід відрізнити від істинної гіпонатріємії (гіповолемічної), яка розвивається при зменшенні обсягу циркулюючої плазми внаслідок передозування діуретичних препаратів у хворих без асцити й набряків;
 - часто провокується прийомом нестероїдних протизапальних засобів і виконанням об'ємного парацентезу без наступного введення альбуміну.

Режим і обмеження NaCl у хворих на цироз печінки з асцитом

Помірні обмеження споживання солі є важливим компонентом лікування асцити (споживання натрію 80–120 ммоль/добу, що відповідає 4,6–6,9 г солі/день). Це, як правило, еквівалентно споживанню їжі без додавання солі і уникненню готових страв із торговельної мережі.

Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати ліжковий режим, як компонент лікування асцити.

Немає даних, що підтверджують доцільність обмеження вживання рідини у пацієнтів з асцитом, у яких нормальна концентрація сироваткового натрію.

Діуретична терапія вперше виявленого асцити 2-го ступеня

(у викладі Бакуліна І.Г, Варламічевої А.А., 2014)

Мета – зменшення асцити за допомогою мінімально можливої дози діуретиків.

Перша лінія діуретичної терапії – призначення спіронолактону:

- початкова доза – 100 мг/добу в три прийоми;
- покрокове збільшення на 100 мг один раз на тиждень;
- максимальна доза – 400 мг/добу.

Контроль ефективності включає:

- вимірювання маси тіла один раз на тиждень;
- контрольне дослідження електролітів сироватки.

Ознаки ефективності діуретичної терапії першої лінії:

- збільшення діурезу;
- зниження маси тіла >2 кг протягом тижня, але <3,5 кг при наявності тільки асцити;
- зниження маси тіла >2 кг протягом тижня, але <7 кг при наявності асцити й периферичних набряків.

Ознаки неефективності діуретичної терапії першої лінії:

- зниження маси тіла <2 кг протягом тижня;
- розвиток діуретико-асоційованого ускладнення – гіперкаліємії (калій сироватки > 6 ммоль/л).

При неефективності першої лінії терапії показане застосування другої лінії діуретичної терапії.

Друга лінія діуретичної терапії – додавання до максимальної дози спіронолактону (400 мг/добу) фуросеміду:

- початкова доза фуросеміду – 40 мг зранку;
- покрокове збільшення дози фуросеміду на 40 мг один раз на тиждень;
- максимальна доза фуросеміду – 160 мг/добу.

Ознаки ефективності діуретичної терапії другої лінії:

- збільшення діурезу;
- зниження маси тіла >2 кг протягом тижня, але <3,5 кг при наявності тільки асцити;
- зниження маси тіла >2 кг протягом тижня, але <7 кг при наявності асцити й периферичних набряків.

Моніторинг лабораторних показників не рідше одного разу на тиждень протягом першого місяця:

- сироватка: клінічний аналіз, натрій, калій, сечовина, креатинін, білірубін загальний, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), альбумін;
- сеча: клінічний аналіз, визначення добової екскреції натрію, білка.

**ДІУРЕТИЧНА ТЕРАПІЯ
ПОВТОРНО ВИЯВЛЕНОГО АСЦИТУ 2-ГО СТУПЕНЯ**

Мета – зменшення асцити за допомогою мінімально можливої дози діуретиків.

Призначення комбінованої діуретичної терапії – спіронолактон + фуросемід (A1):

- початкова доза спіронолактону 100 мг/добу в три прийоми + фуросеміду 40 мг/добу одноразово вранці;
- покрокове збільшення спіронолактону на 100 мг і фуросеміду на 40 мг один раз на тиждень;
- максимальна доза спіронолактону – 400 мг/добу і фуросеміду – 160 мг/добу.

Ознаки ефективності діуретичної терапії другої лінії:

- збільшення діурезу;
- зниження маси тіла >2 кг протягом тижня, але <3,5 кг при наявності тільки асцити;
- зниження маси тіла >2 кг протягом тижня, але <7 кг при наявності асцити й периферичних набряків.

Моніторинг лабораторних показників не рідше одного разу на тиждень протягом першого місяця:

- сироватка: клінічний аналіз, натрій, калій, сечовина, креатинін, білірубін загальний, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), альбумін;
- сеча: клінічний аналіз, визначення добової екскреції натрію, білка.

Ознаки неефективності діуретичної терапії:

- зниження маси тіла <2 кг протягом тижня;
- розвиток діуретико-асоційованих ускладнень.

Лікування асцити 2-го ступеня

(у випадку, коли діуретична терапія недостатньо ефективна)

Перша лінія терапії

- одноетапний лікувальний парацентез великим об'ємом (> 5 л);
- обов'язкова умова: заміщення альбуміном (8 г альбуміну/1 л евакуйованої асцитичної рідини);
- доза діуретиків у день проведення одноетапного лікувального парацентезу повинна бути мінімальною, надалі коректується залежно від ступеня асцити.

Протипоказання для проведення терапевтичного парацентезу: МНВ >1,5; тромбоцити < 40 000/мкл;

Показання для припинення діуретичної терапії

- Енцефалопатія.
- Вміст натрію в сироватці менше 120 ммоль/л незважаючи на обмеження рідини.
- Креатинін сироватки більше 170 мкмоль/л.
- Клінічно значимі побічні ефекти застосування діуретиків.
- Гіперкаліємія й метаболічний ацидоз (спіронолактон).

Препарати, які протипоказані при асциті

- нестероїдні протизапальні препарати;
- інгібітори АПФ;
- антагоністи ангіотензину II;
- альфа-1-адреноблокатори;
- спазмолітики і вазодилататори;
- аміноглікозиди.

Лікування гепаторенального синдрому

I. За умов відділення інтенсивної терапії.

Початкове лікування норадреналіном у поєднанні з альбуміном. **Норадреналін** в/в у вигляді безперервної інфузії (від 0,5 до 3 мг/год) з метою підвищен-

ня середнього артеріального тиску на 10 мм рт.ст. **Альбумін** в/в (1 г/кг на добу) протягом, принаймні, двох днів.

II. За умов гепатологічних відділень.

Початкове лікування терліпресином у поєднанні з альбуміном. Терліпресин (**реместип** 0,2 мг в амп 2 мл N5) в/в 1–2 мг кожні 4–6 год. **Альбумін** в/в (1 г/кг на добу) протягом, принаймні, двох днів (в подальшому 25–50 г на день, поки проводиться терапія реместипом).

Якщо нема покращення стану від проведеної терапії (рівень креатиніну > 130 мкмоль/л) – **гемодіаліз**.

Антибіотикопрофілактика СБП у хворих на цироз печінки (у викладі Л. Матвеевої, 2014)

| Показання | Препарат |
|---|---|
| Гастроінтестинальні кровотечі | Збережена функція печінки: норфлксацин 400 мг/12 год per os протягом 7 днів. Прогресуючий цироз (не менше 2 з наступних параметрів: асцит, жовтяниця, печінкова енцефалопатія): внутрішньовенно цефтриаксон 1 г/добу протягом 7 днів. |
| Первинна профілактика СБП у пацієнтів з низьким вмістом білка в асцитичній рідині (<15 г/л) | Норфлксацин 400 мг/добу per os або ципрофлоксацин 500 мг/добу у хворих із прогресуючим цирозом: – Child–Pugh >9 балів і рівнем сироваткового білірубину >50 мкмоль/л і/або, – ниркова дисфункція (сироватковий креатинін > N, азот сечовини крові > N і/або сироватковий натрій <130 ммоль/л. |
| Вторинна профілактика СБП | Норфлксацин 400 мг/добу per os до зникнення асциту або покращення функції печінки до стану компенсації. |

Література

1. Бакулин И.Г., Варламичева А.А. Отечно-асцитический синдром: практический алгоритм // Эффективная фармакотерапия – 2014. – №43. – С. 14–20.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практик. рук.: Пер. с англ./ Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А. Мухина.– М.: Гэотар Медицина,1999.– 864 с.
3. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis, 2010
4. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. KP Moore and GP Aithal. Gut 2006;55;1-12
5. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis. AASLD Update 2012
6. WGO Practice Guideline: Condition: Management of Ascites Complicating Cirrhosis in Adults, 2012.

Підготував О.М. Зінчук