

УДК 616.381-003.217:616.36-004-08
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-161-175>



Обзорная статья | Review



Эффективность и безопасность лечения асцита при циррозе печени

Г.А. Игнатенко¹, Т.Е. Куглер^{1,✉}, Г.Г. Тарадин^{1,2}, И.В. Ракитская¹, А.А. Калуга¹

¹ Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», пр. Ильича, д. 16, Донецк, 283003, Донецкая Народная Республика

² Государственное учреждение «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Ленинский пр., д. 47, Донецк, 283045, Донецкая Народная Республика

✉ Контактное лицо: Куглер Татьяна Евгеньевна kugler2@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цирроз печени — одна из основных проблем здравоохранения во всем мире, и асцит часто является его первым и основным проявлением. Несмотря на достижения современной гепатологии, наличие асцита ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью. Цель работы: анализ данных об эффективности и безопасности методов лечения асцита с учетом патофизиологических особенностей заболевания. Результаты анализа данных научной литературы и зарубежных рекомендаций по лечению асцита показали, что для лечения асцита при циррозе печени применяют медикаментозные и хирургические способы лечения, которые затрагивают основные патогенетические звенья развития этого состояния. Лечение неосложненного асцита зависит от степени тяжести его клинических проявлений: асцит 1-й степени не требует лечения, терапия асцита 2–3-й степени направлена на уменьшение потребления натрия и стимуляцию его выведения с помощью диуретиков. Эффект диуретиков следует оценивать при помощи ежедневного контроля массы тела. Для того чтобы избежать серьезных нарушений электролитного баланса и снизить риск острого повреждения почек на фоне фармакотерапии диуретиками, необходимо проведение тщательного мониторинга уровней креатинина и электролитов в сыворотке крови. Дополнительным фармакологическим инструментом для увеличения диуреза является применение вазоконстрикторов. Парацентез с удалением большого объема жидкости — метод выбора для лечения пациентов с асцитом 3-й степени и при рефрактерном асците. Выявлено, что наиболее опасным последствием парацентеза является циркуляторная дисфункция, для предотвращения которой объем удаляемой жидкости следует ограничить (5–6 л за одну процедуру) и использовать плазмозаменители. При неэффективности парацентеза следует рассмотреть возможность применения новых малоинвазивных методов лечения: трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и автоматической низкопоточковой системы удаления асцитической жидкости. Учитывая неблагоприятный прогноз, все пациенты с рефрактерным асцитом должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию печени, которая в настоящее время является единственным эффективным методом лечения. Индивидуализированный подход к выбору метода лечения асцита при циррозе и дальнейшее изучение способов снижения частоты побочных эффектов медикаментозных и малоинвазивных хирургических методов лечения позволят повысить эффективность и безопасность терапии.

Ключевые слова: цирроз печени; асцит; диуретики; нежелательные реакции; парацентез; трансплантация печени; трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование; ALFA-помпа

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Куглер Т.Е., Тарадин Г.Г., Ракитская И.В., Калуга А.А. Эффективность и безопасность лечения асцита при циррозе печени. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):161–175. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-161-175>

© Г.А. Игнатенко, Т.Е. Куглер, Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, А.А. Калуга, 2022

Efficacy and Safety of Ascites Treatment in Liver Cirrhosis

G.A. Ignatenko¹, T.E. Kugler^{1,✉}, G.G. Taradin^{1,2}, I.V. Rakitskaya¹, A.A. Kaluga¹

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University,
16, Illich Ave, Donetsk 283001, Donetsk People's Republic

² V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery,
47, Leninsky Ave, Donetsk 283045, Donetsk People's Republic

✉ Corresponding author: **Tatyana E. Kugler** kugler2@mail.ru

ABSTRACT

Cirrhosis is one of the major health problems worldwide; and ascites is often its first and foremost manifestation. Despite the advances in modern hepatology, the presence of ascites is associated with a poor prognosis and high mortality. The aim of the study was to analyse data on the efficacy and safety of ascites treatment options, taking into account the pathophysiology of the condition. The analysis of literature and international guidelines on ascites management showed that cirrhotic ascites is treated with medication or surgery that interfere with pathogenetic mechanisms underlying the condition. Treatment of uncomplicated ascites depends on the severity of clinical manifestations. Patients with grade 1 ascites do not require treatment. Therapy for grade 2–3 ascites is aimed at reducing sodium intake and promoting its excretion with diuretics. The effect of diuretics should be assessed by daily monitoring of body weight. Close monitoring of serum creatinine and electrolyte levels is necessary to avoid severe electrolyte imbalance and mitigate the risk of diuretic-associated acute kidney injury. Another medical option to increase diuresis is the use of vasoconstrictors. Large volume paracentesis is the treatment of choice for patients with grade 3 ascites and refractory ascites. The most dangerous complication of paracentesis is circulatory dysfunction, which is prevented by limiting the volume of fluid removed to 5–6 liters per procedure and using plasma substitutes. If paracentesis is ineffective, new minimally invasive methods of treatment should be considered: transjugular intrahepatic portosystemic shunting and automated low-flow ascitic fluid removal system. However, given the poor prognosis, all patients with refractory ascites should be considered candidates for liver transplantation, which is currently the only effective treatment. The efficacy and safety of therapy may be enhanced by a personalised approach to choosing the treatment for ascites in cirrhosis, as well as further investigation of means to mitigate adverse reactions to medication and minimally invasive surgery.

Key words: liver cirrhosis; ascites; diuretics; paracentesis; liver transplantation; adverse reactions; transjugular intrahepatic portosystemic shunt; Alfapump

For citation: Ignatenko G.A., Kugler T.E., Taradin G.G., Rakitskaya I.V., Kaluga A.A. Efficacy and safety of ascites treatment in liver cirrhosis. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):161–175. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-161-175>

Введение

Заболевания гепатобилиарной системы представляют одну из важнейших проблем клинической гастроэнтерологии. Неуклонный рост распространенности вирусных гепатитов, алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени приводит к неизбежному увеличению уровня заболеваемости циррозом печени (ЦП) [1–4]. Асцит является наиболее частым осложнением ЦП, ежегодно развивающимся у 5–10% пациентов [5]. Он ассоциируется с заметным ухудшением качества жизни, риском развития спонтанного бактериального перитонита (СБП), гепаторенального синдрома (ГРС)

и существенным снижением выживаемости пациентов [3]. К наиболее надежным факторам прогнозирования неблагоприятного прогноза при развитии асцита относятся гипонатриемия, низкое артериальное давление (АД), повышенный уровень креатинина в сыворотке крови и низкий уровень натрия в моче [2].

Консервативные и хирургические методы лечения асцита имеют ряд ограничений, таких как резистентность к проводимой терапии, осложнения и противопоказания к применению. Кроме этого, технологическая сложность и стоимость некоторых подходов (например, трансплантации печени) ограничивает их использование в широкой терапевтической практике.

Цель работы – анализ данных об эффективности и безопасности различных методов лечения асцита с учетом патофизиологических особенностей заболевания.

Определение

Асцит определяется как патологическое скопление более 25 мл жидкости в брюшной полости. В 75% случаев асцит обусловлен ЦП [6], реже – злокачественными новообразованиями (10%), застойной сердечной недостаточностью (3%), туберкулезом (2%) или панкреатитом (1%) [7]. Развитие асцита, независимо от его причины, имеет важное прогностическое значение, так как ассоциируется с высокой летальностью (50% летальность в течение 2 лет у пациентов с алкогольным ЦП, 50% летальность в течение 5 лет у пациентов с ЦП вирусного генеза, 80% летальность пациентов с фульминантным гепатитом, продолжительность жизни пациентов с асцитом вследствие злокачественных новообразований определяется несколькими неделями) [8].

Классификация

В настоящее время выделяют неосложненный и осложненный асцит. Для оценки степени выраженности неосложненного асцита используют классификацию, представленную в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) [2] (табл. 1).

По определению Международного клуба по изучению асцита (International Ascites Club), асцит, который не может быть устранен или быстро рецидивирует после парацентеза с удалением большого количества жидкости, несмотря на проведение оптимальной диуретической

терапии, обозначают как рефрактерный (резистентный) (РА). Наличие РА ассоциируется с развитием/усугублением артериальной гипотензии, гипонатриемии, ГРС и плохим прогнозом (выживаемость больных обычно не более 36 мес.) [3]. В 1996 г. Международный клуб по изучению асцита разделил пациентов с РА на две подгруппы [5]: асцит, резистентный к интенсивной терапии диуретиками (спиронолактон 400 мг/сут, фуросемид 160 мг/сут в течение не менее 1 нед. и диета с ограничением соли менее 5,2 г/сут), и асцит, не контролируемый диуретиками (асцит, который невозможно устранить или предотвратить ранний рецидив из-за развития осложнений диуретической терапии, которые ограничивают их применение).

В 2003 г. были предложены следующие критерии диагностики РА [9].

1. Длительность терапии: пациенты получают максимальные дозы диуретиков (спиронолактон 400 мг/сут и фуросемид 160 мг/сут) в течение не менее недели на фоне ограничения приема соли менее 5,2 г/сут.

2. Недостаточный ответ на диуретики: среднее снижение массы тела менее 0,8 кг в течение 4 сут + количество натрия, выделяемое почками, меньше поступаемого.

3. Ранний рецидив асцита: рецидив асцита 2-й или 3-й степени в течение 4 нед. после начала лечения.

4. Развитие осложнений, индуцированных применением диуретической терапии: печеночная энцефалопатия, повышение уровня сывороточного креатинина на 100% до значений >180 мкмоль/л, гипонатриемия (снижение уровня натрия в сыворотке крови более чем на 10 ммоль/л или уровень натрия <125 ммоль/л),

Таблица 1. Классификация неосложненного асцита и стратегия его лечения [2]

Table 1. Grading of uncomplicated ascites and suggested treatment [2]

Степень асцита <i>Grade of ascites</i>	Определение <i>Definition</i>	Лечение <i>Treatment</i>
1	Легкий асцит, определяемый только с помощью ультразвукового исследования <i>Mild ascites only detectable by ultrasound</i>	Не требует лечения <i>No treatment</i>
2	Умеренный асцит, который проявляется небольшим симметричным увеличением живота <i>Moderate ascites evident by moderate symmetrical abdominal distension</i>	Ограничение потребления соли и диуретическая терапия <i>Restriction of sodium intake and diuretics</i>
3	Большой, напряженный асцит с выраженным увеличением живота <i>Large or gross ascites with marked abdominal distension</i>	Парацентез с удалением большого объема жидкости и последующим ограничением потребления соли и диуретическая терапия <i>Large-volume paracentesis followed by restriction of sodium intake and diuretics</i>

гипокалиемия или гиперкалиемия (содержание калия в крови <3 или >6 ммоль/л).

Патофизиологические аспекты

В течение многих лет ведущей теорией развития асцита была гипотеза системной артериальной вазодилатации, согласно которой структурные изменения в архитектуре печени приводят к увеличению внутрипеченочного сосудистого сопротивления. В результате повышения венозного давления увеличивается капиллярное гидростатическое давление, что приводит к трансудации жидкости в интерстициальное пространство. Кроме того, возникающая портальная гипертензия (ПГ) приводит к выработке вазоактивных веществ, наиболее важным из которых является оксид азота, следствием чего является спланхическая вазодилатация. Из-за обструкции портального кровотока некоторые вазодилататоры передаются в системный кровоток через портосистемные шунты. Последующее снижение АД фиксируется барорецепторами, что в качестве компенсаторного механизма вызывает активацию эндогенных сосудосуживающих систем — симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также выработки антидиуретического гормона. Однако при этом не наступает нормализация внутрипортального давления, а развивается гипердинамическое состояние как внутрипеченочного, так и системного кровотока с увеличением сердечного выброса, снижением периферического сосудистого сопротивления, приводящее к снижению эффективного артериального объема крови. Поскольку системная артериальная вазодилатация прогрессирует по мере развития заболевания, сердечный выброс не может увеличиваться дальше и АД начинает снижаться, что приводит к увеличению задержки натрия и воды, действуя вышеупомянутые сосудосуживающие системы. Продолжающаяся активация этих систем приводит к почечной вазоконстрикции. Возникающая в результате почечная дисфункция, наблюдаемая у пациентов с ЦП, известна как ГРС [3, 10–17].

М. Bernadì и соавт. [16] предположили, что системное воспаление также может играть важную роль в развитии асцита и других осложнений ПГ. Основным механизмом, приводящим к системному воспалению при прогрессирующем ЦП в отсутствие активной бактериальной инфекции, является транслокация бактерий из просвета кишечника в брыжеечные лимфатические узлы

и другие органы и ткани [10, 17]. Бактериальные продукты или молекулярные структуры, связанные с патогенами, взаимодействуют с соответствующими рецепторами и способствуют образованию и высвобождению провоспалительных цитокинов. В частности, было показано, что уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли-альфа, ИЛ-7, ИЛ-5, ИЛ-12) и хемоаттрактантных элементов повышены при ЦП в сравнении со здоровыми людьми и увеличиваются по мере прогрессирования цирроза [18]. Высвобождение провоспалительных цитокинов и последующий воспалительный ответ усиливают выработку оксида азота, тем самым усугубляя существующую системную вазодилатацию [16]. М. Mandorfer и соавт. [19] показали, что повышение уровня С-реактивного белка на 10 мг/л ассоциировано с увеличением риска смерти на 53% у пациентов с выраженной ПГ.

Диагностика

Важным этапом в диагностике асцита является установление этиологии основного заболевания, приведшего к развитию ЦП [2]. Обследование больного с асцитом должно включать физикальный осмотр, общеклинические исследования крови и мочи, лабораторную оценку функции печени и почек, электролитов крови, проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопии и парацентеза с обязательным анализом асцитической жидкости (АЖ) [2, 3]. При биохимическом исследовании в АЖ обычно определяют уровни общего белка, альбумина, глюкозы, амилазы, лактатдегидрогеназы, триглицеридов. Всем пациентам необходимо выполнять посев АЖ на стерильность. Для исследования на аэробную и анаэробную культуру АЖ следует немедленно поместить во флаконы с питательной средой и отправить в лабораторию. Во многих исследованиях установлено, что немедленный посев на гемокультуру позволяет идентифицировать микроорганизм в 72–90% случаев СБП [1]. Когда диагноз ЦП не является клинически очевидным, асцит вследствие ПГ можно легко дифференцировать от других с помощью сывороточно-асцитического альбуминового градиента. Если этот показатель ≥ 11 г/л, асцит является следствием ПГ с вероятностью 97% [2]. Определение общей концентрации белка в АЖ необходимо для установления риска развития СБП, поскольку у пациентов с концентрацией белка <15 г/л повышен

риск СБП и им требуется назначение антибиотикотерапии в качестве профилактической меры [2]. Для исключения СБП необходим также подсчет нейтрофилов. Диагностическим критерием СБП является содержание нейтрофилов в АЖ >250 клеток/ мм^3 ($0,25 \times 10^9/\text{л}$) [20].

Лечение

Согласно рекомендациям EASL 2010 г. [2], лечение неосложненного асцита зависит от степени тяжести его клинических проявлений (табл. 1). Поскольку у пациентов с асцитом 2–3-й степени наблюдается задержка натрия, терапия направлена на уменьшение его потребления и стимуляцию выведения с помощью диуретиков. Потребление натрия следует снизить до 80–120 ммоль/сут, что соответствует 4,6–6,9 г соли/сут. Более строгие ограничения нежелательны, так как могут привести к снижению суточной нормы калорий, что негативно отразится на состоянии пациента [2, 10, 17]. Парацентез с удалением большого объема жидкости — метод выбора для лечения пациентов с асцитом 3-й степени. Целью терапии является достаточная мобилизация жидкости из брюшной полости, предотвращение рецидива асцита, улучшение качества жизни пациента и увеличение выживаемости, в том числе путем применения препаратов, влияющих на патогенетические звенья асцита.

Для лечения РА используют такие подходы, как парацентез с удалением большого объема жидкости, трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS), назначение вазоконстрикторов, улучшающих эффективность диуретической терапии, использование автоматической низкопоточковой системы удаления асцитической жидкости (ALFApump). Однако, учитывая неблагоприятный прогноз, все пациенты с РА должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию печени, которая в настоящее время является единственным эффективным методом лечения [2, 10, 21, 22].

Диуретики

Диуретики занимают главное место в лечении пациентов с асцитом. При терапии асцита используют пероральные диуретики начиная с низких или умеренных дозировок у «стабильных» больных, то есть при отсутствии кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, значимой почечной дисфункции и активной бактериальной инфекции [2]. Эффект диуретиков следует оценивать при помощи ежедневного

контроля массы тела и тщательного мониторинга уровней креатинина и электролитов в плазме крови, чтобы избежать серьезных нарушений электролитного баланса и снизить риск острого повреждения почек (ОПП) [6].

Диуретическую терапию рекомендуется начинать с приема спиронолактона — антагониста рецепторов альдостерона. Спинонолактон способствует повышенной реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек. Таким образом, спиронолактон ускоряет натрийурез и более эффективен, чем петлевые диуретики, у пациентов с цирротическим асцитом. Начальная доза составляет 100 мг/сут, постепенно ее увеличивают до достижения адекватного натрийуреза. Эффект спиронолактона проявляется через 3–5 сут лечения, а максимальная рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. Однако в большинстве случаев необходимо дополнительное применение петлевых диуретиков (например, фуросемида), чтобы противодействовать калийсберегающим эффектам антагонистов альдостерона. В случае недостаточного ответа на спиронолактон (определяемого снижением массы тела <2 кг/нед.) петлевые диуретики следует добавлять поэтапно каждые 2–3 сут до достижения максимальной дозы 160 мг/сут.

Исследования показали, что у пациентов с рецидивирующим асцитом комбинация антагониста альдостерона и петлевых диуретиков является предпочтительной схемой, поскольку комбинированная терапия усиливает натрийуретический эффект. Монотерапия фуросемидом не рекомендуется, так как его эффективность у пациентов с ЦП невысока. Чтобы уменьшить риск развития ОПП, печеночной энцефалопатии и гипонатриемии, дозу диуретика следует скорректировать так, чтобы потеря веса не превышала 500 г/сут для пациентов без периферических отеков и 1 кг/сут для пациентов с отеками. После достижения положительного результата следует подбирать минимально эффективную дозировку диуретиков, чтобы снизить риск осложнений. Кроме того, при алкогольном ЦП полное воздержание от алкоголя является ключевым элементом терапии [6, 23–25].

Все пациенты, получающие диуретики, должны находиться под наблюдением ввиду высокой частоты развития нежелательных реакций, распространенность которых колеблется от 19 до 33%. У госпитализированных пациентов с ЦП и асцитом, принимающих диуретики, печеночная энцефалопатия наблюдается в 25% случаев, снижение функции почек — в 14–20%,

гипонатриемия – в 8–30% и гиперкалиемия – в 11% [25, 26]. Длительный прием спиронолактона часто вызывает развитие гинекомастии у мужчин, снижение либидо и нарушение менструального цикла у женщин [27].

Рекомендации EASL 2010 г. по ведению пациентов с декомпенсированным ЦП [2] определяют гипонатриемию как уровень сывороточного натрия <130 ммоль/л (<125 ммоль/л – тяжелая степень). Ее основные клинические проявления: слабость, апатия, раздражительность, головокружение, артериальная (в том числе постуральная) гипотензия, тошнота, рвота [10]. Гипонатриемия ассоциирована с более высокой распространенностью РА, печеночной энцефалопатии, ГРС и повышением показателя смертности. При ЦП наблюдается как гиповолемическая, так и гиперволемическая гипонатриемия. Гиповолемическая гипонатриемия возникает в результате чрезмерной терапии диуретиками и характеризуется длительным отрицательным балансом натрия с заметной потерей внеклеточной жидкости. Ее лечение требует увеличения объема плазмы с помощью инфузий физиологического раствора и прекращения приема диуретиков. Гиперволемическая гипонатриемия чаще встречается из-за неосмотической гиперсекреции вазопрессина и усиленной реабсорбции натрия в проксимальных отделах нефрона. Введение гипертонического раствора натрия хлорида (3%) может уменьшить гипонатриемию. Чтобы предотвратить быстрое повышение уровня натрия в сыворотке крови и риск развития осмотического миелинолиза, рекомендовано контролировать повышение уровня натрия в сыворотке до 5 ммоль/л в первый час с пределом 8–10 ммоль/л каждые 24 ч до тех пор, пока концентрация натрия в сыворотке крови не достигнет 130 ммоль/л [25, 26].

При отсутствии ответа на терапию диуретиками следует исключить возможность развития ложного РА – нарушения функции почек вследствие ятрогенных причин. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II может вызвать снижение синтеза простагландинов, снижение перфузии почек и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), применение аминокликозидов, дипиридамола, контрастных веществ – нефротоксический эффект, празозин – задержку натрия и воды. Патологические состояния, сопряженные с потерей жидкости, в частности рвота, диарея, кровотечение, также

вызывают дисфункцию почек и снижают эффективность диуретической терапии [10, 25, 28].

Вазоконстрикторы

Использование мидодрина (агониста α_1 -адренорецепторов) у пациентов с асцитом без азотемии приводит к значительному повышению экскреции натрия с мочой и снижению уровней ренина и альдостерона в плазме [25, 28]. Результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) с участием пациентов с РА (мидодрин 7,5 мг 3 раза/сут по сравнению со стандартной медикаментозной терапией) показали, что через 3 мес. 94% пациентов (по сравнению с 50% в группе контроля) имели полный или частичный контроль асцита с тенденцией к увеличению выживаемости в группе мидодрина [25]. Эффективность мидодрина также оценивалась в систематическом обзоре и метаанализе 10 РКИ, в 6 из которых мидодрин в дозе 15 мг/сут рассматривался как новый препарат для лечения РА у пациентов с ЦП, а в 4 – как альтернатива инфузиям альбумина при проведении парацентеза с удалением большого объема жидкости. Результаты показали, что мидодрин терапевтически эффективен, но не оказывает статистически значимого влияния на выживаемость по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) = 0,81, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,23–2,91). При использовании мидодрина в качестве альтернативы альбумину при парацентезе большого объема смертность была значительно выше, чем при применении альбумина (ОШ = 10,76, 95% ДИ 1,35–85,97). Однако не было статистически значимой разницы в развитии вызванной парацентезом циркуляторной дисфункции (ЦД) между группой мидодрина и группой альбумина (ОШ = 1,69, 95% ДИ 0,43–6,72) [29]. По результатам РКИ, проведенного A.S. Hanafy и соавт. [30], при добавлении к диуретической терапии мидодрина (15 мг/сут) и рифаксимины (1,1 г/сут) было зафиксировано увеличение диуреза, улучшение системной и почечной гемодинамики, что впоследствии привело к улучшению показателей выживаемости.

Клонидин – агонист α_2 -адренергических рецепторов, который имеет симпатингибирующие эффекты и подавляет РААС у пациентов с ЦП. Комбинированный прием клонидина и диуретиков ассоциирован с более ранним диуретическим ответом и меньшим количеством осложнений [30, 31]. В исследовании Y.Y. Yang и соавт. [32] 270 пациентов с РА были рандомизированы на две группы лечения: первая получала только диуретическую терапию, вторая – диуретики

в комбинации с клонидином. У пациентов с хорошим ответом на клонидин наблюдался лучший натрийурез и диурез, а также значительное уменьшение окружности живота, уровней ренина, альдостерона и норадреналина в плазме крови. Общий ответ на комбинированную терапию составил 55–60%. Соответственно клонидин может быть дополнительным фармакологическим инструментом для увеличения диуреза при РА, при котором большую роль играют РААС и симпатическая нервная система. Но, несмотря на положительные результаты вышеупомянутых исследований, добавление клонидина или мидодрина к диуретической терапии при РА не рекомендуется в соответствии с действующими рекомендациями EASL [33].

Терлипрессин – синтетический аналог вазопрессина с более продолжительным действием и лучшим профилем безопасности, является препаратом выбора для лечения острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода [34] и ГРС 1-го типа у пациентов с ЦП [35]. Вызывает сокращение артерий, в частности артериол органов брюшной полости, стимулируя специфические рецепторы V_1 на гладкомышечных клетках сосудов [36]. Было обнаружено, что внутривенное болюсное введение 2 мг терлипрессина увеличивает СКФ и экскрецию натрия с мочой, а также снижает активность ренина и уровень норадреналина в плазме крови пациентов с ЦП и рефрактерным или неосложненным асцитом [37].

Октреотид, синтетический аналог соматостатина, который также используется для лечения острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, сам по себе не улучшает функцию почек у пациентов с ЦП и асцитом, но его комбинация с диуретиками увеличивает СКФ и выведение натрия и воды в основном через подавление активированной РААС [38].

Если развивается эводемическая или гиперводемическая (дилуционная) гипонатриемия (уровень натрия в сыворотке <125 ммоль/л), пациентам с ЦП и РА следует прекратить прием диуретиков и ограничить потребление жидкости до 1 л/сут. Коррекция гипонатриемии возможна с помощью толваптана – селективного перорального антагониста V_2 -рецепторов вазопрессина. Толваптан подавляет действие антидиуретического гормона, увеличивая выведение свободной воды и тем самым способствуя повышению уровня натрия в сыворотке без значительного влияния на выведение натрия и калия

[39]. В метаанализ, проведенный группой экспертов во главе с I. Bellos [40], были включены 9 исследований с участием в общей сложности 736 пациентов. Его результаты продемонстрировали, что пациенты с РА, отвечающие на лечение толваптаном, имеют значительно более высокие показатели общей выживаемости (отношение рисков (ОР) = 0,42, 95% ДИ 0,31–0,58). Однако, учитывая, что результаты многоцентровых клинических исследований III фазы еще не получены, рекомендуется назначать толваптан только тогда, когда необходимость в лечении превышает риск его применения. Терапию следует проводить в условиях стационара под контролем уровня натрия в сыворотке крови – в течение первых 8–12 ч, а затем ежедневно. Толваптан применяют 1 раз/сут начиная с 15 мг, при необходимости доза может быть увеличена до 60 мг [10].

Неселективные β -адреноблокаторы

В настоящее время дискуссионным остается вопрос, целесообразно ли использовать неселективные β -адреноблокаторы (β -АБ) у пациентов с декомпенсированным ЦП и асцитом, хотя они являются препаратами выбора для предотвращения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода [10]. К неселективным β -АБ относятся пропранолол, карведилол, тимолол, надолол, соталол, пиндолол, окспренолол, блокирующие β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Их эффект связан со снижением давления в воротной вене вследствие вазоконстрикции чревной сосудистой сети и снижения сердечного выброса. Кроме того, неселективные β -АБ снижают бактериальную транслокацию и риск СБП, увеличивая общую выживаемость независимо от риска кровотечений. Также предполагается, что неселективные β -АБ уменьшают вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы [41].

Представляет интерес гипотеза «терапевтического окна», высказанная А. Кrag и соавт. [42], которая постулирует, что лечение неселективными β -АБ при терминальной стадии цирроза способствует значительному снижению сердечного выброса, необходимого для поддержания АД, нарушая перфузию органов. Исследователи предполагают, что «терапевтическое окно» пользы от применения неселективных β -АБ «открывается» при развитии варикозного расширения вен пищевода 2-й степени и «закрывается» при наличии РА. Однако были высказаны опасения по поводу корректности методологии первоначального обсервационного исследования [43], и последующие исследования показали

одинаковую или лучшую выживаемость у пациентов с РА, получающих неселективные β -АБ [25]. Недавний систематический обзор и мета-анализ 3 РКИ и 8 наблюдательных исследований пропранолола, карведилола, надолола и метопролола с участием 3145 пациентов с декомпенсированным ЦП и асцитом не выявил причин для отказа от β -АБ [10]. По данным исследования S. Chirongsathorn и соавт., использование β -АБ не было связано с повышением показателей общей смертности у пациентов с РА (ОР = 0,95, 95% ДИ 0,67–1,35) [44]. Однако следует проводить тщательный мониторинг АД, функции почек и инфекционный скрининг для выявления случаев, требующих снижения дозы неселективных β -АБ или их полной отмены [10]. В соответствии с рекомендациями EASL 2018 г. по ведению пациентов с декомпенсированным ЦП [33] необходимо прекращение приема β -АБ у пациентов с гипотонией (систолическое АД <90 мм рт. ст.), сепсисом, кровотечением, ОПП или СБП с последующей попыткой повторного назначения β -АБ после клинической стабилизации [33]. Дозы должны быть титрованы и повторно оценены для всех пациентов, особенно с декомпенсированным ЦП и ухудшающейся печеночной недостаточностью [25].

Парацентез

Парацентез с удалением большого объема жидкости (в англоязычной литературе – large-volume paracentesis) является терапией первой линии у пациентов с РА и ассоциируется с меньшей частотой развития таких осложнений, как ОПП и нарушения электролитного баланса, чем диуретическая терапия [17]. Данная манипуляция предполагает одномоментный забор АЖ в объеме 5 л и более (в среднем 4–6 л). Частота тяжелых внутрибрюшных кровотечений при проведении парацентеза не превышает 1% [45]. Поэтому использование свежемороженой плазмы или концентрата тромбоцитов для восполнения объема циркулирующей крови может быть рекомендовано только в отдельных клинических случаях, а не в качестве стандартной терапии. Например, их можно использовать в случае тяжелого нарушения функции печени, оцениваемого с помощью шкал Чайлда–Пью и MELD (Model for End-Stage Liver Disease), а также у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией [10]. Бактериальная инфекция (сепсис) является важным фактором риска геморрагических осложнений у пациентов с ЦП [46]. Однако в недавнем ретроспективном одноцентровом исследовании типа «случай–контроль» было

показано, что ОПП является наиболее значимым предиктором таких осложнений после проведения парацентеза [47].

Наиболее опасным последствием парацентеза является ЦД, которая служит важным независимым предиктором неблагоприятного исхода. Сразу после удаления большого объема жидкости происходит увеличение венозного возврата из-за снижения внутрибрюшного давления, что приводит к системной артериальной вазодилатации с активацией различных нейrogормональных вазоконстрикторных систем [17]. ЦД диагностируется с учетом концентрации ренина в плазме крови, которая увеличивается на 50% от исходных значений или превышает 4 нг/мл в час через 5–6 сут после процедуры. Один из простейших способов предотвратить ЦД – ограничить объем удаляемой жидкости до 5–6 л за одну процедуру. Частота развития ЦД после парацентеза достигает 80% без применения плазмозаменителей и снижается до 15–35% при их использовании. Наиболее эффективным плазмозаменителем считают человеческий альбумин из-за его длительного периода полураспада (21 сут) [48]. Альбумин применяют в количестве 8 г на 1 л удаленной АЖ. Результаты метаанализа, проведенного M. Bernardi и соавт. [49], показали, что применение альбумина превосходит альтернативные методы лечения по снижению риска развития ЦД (ОШ = 0,39, 95% ДИ 0,27–0,55), гипонатриемии (ОШ = 0,58, 95% ДИ 0,39–0,87) и смертности (ОШ = 0,64, 95% ДИ 0,41–0,98) после проведения парацентеза большого объема. Положительный эффект от инфузий альбумина связан не только с повышением онкотического давления во внутрисосудистом пространстве, но и с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами альбумина [50]. Было показано, что длительное применение альбумина снижает смертность у пациентов с РА. В одноцентровом нерандомизированном исследовании M. Di Pascoli и соавт. [51] оценивали прогноз пациентов с РА, получавших 40 г альбумина 2 раза/нед. по сравнению со стандартной медикаментозной терапией. Двухлетняя смертность (первичная конечная точка исследования) оказалась значительно ниже в группе альбумина (41,6% против 65,5%, уровень статистической значимости $p = 0,032$). При анализе причин госпитализации установлено, что у пациентов, получавших альбумин, снижалась частота возникновения печеночной энцефалопатии, асцита, СБП и других инфекций. Кроме того, наблюдалась незначительная

тенденция к снижению частоты развития ГРС. Длительное введение альбумина улучшает выживаемость у более тяжелых пациентов, таких как пациенты с РА, и может быть перспективным вариантом терапии отдельных категорий пациентов, особенно кандидатов на трансплантацию печени.

В качестве альтернативы инфузиям альбумина японские авторы предложили бесклеточную и концентрированную реинфузионную терапию асцита (Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy, CART), которая направлена на поддержание уровня сывороточного альбумина путем фильтрации и концентрирования удаленной АЖ с последующей внутривенной реинфузией собранных белков. В ретроспективном наблюдательном исследовании К. Kozaki и соавт. [52] выполнили 24 процедуры у 11 пациентов с декомпенсированным ЦП и показали эффективность и безопасность CART. Несмотря на то что CART снижает потребность в альбумине, ограничением применения этого метода является высокая стоимость оборудования для ее проведения. К осложнениям такого метода лечения относятся повышение температуры тела, снижение АД и тромбоцитопения.

Таким образом, у больных с РА и/или с ГРС 2-го типа абдоминальный парацентез большого объема сегодня рассматривается как терапия выбора. При недостаточной эффективности парацентеза возможно проведение TIPS.

Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS)

Большое количество исследований показало, что РА можно успешно лечить с помощью TIPS [53]. TIPS – эндоваскулярная процедура создания внутрипеченочного шунта с использованием стента, который соединяет ветвь воротной вены с ветвью печеночной вены в паренхиме печени с целью декомпрессии портальной системы. Внутрипеченочный шунт функционирует как портокавальный анастомоз между воротной и печеночной венами. Примерно через 4–6 нед. после установки TIPS наблюдается снижение ПГ, что приводит к снижению нейрогормональной активации, в дальнейшем – к усилению почечного кровотока и в итоге к улучшению почечной функции и выведению натрия и воды, способствуя устранению асцита. TIPS более эффективен, чем парацентез большого объема при контроле асцита и может привести к устранению асцита в 77,6% случаев [17, 54].

В то же время действующие клинические руководства [2, 25, 33] рассматривают TIPS

как второстепенный метод лечения РА и рекомендуют использовать его только в случае часто рецидивирующего РА (необходимость в парацентезе >3 раз/мес.). Причиной тому является развитие печеночной энцефалопатии, связанной с TIPS, и высокая смертность пациентов с декомпенсированным ЦП [10]. Печеночная энцефалопатия – частое осложнение портосистемного шунтирования, частота его развития *de novo* или ухудшение уже имеющейся энцефалопатии после проведения TIPS достигает 25–45%, симптомы проявляются через 2–3 нед. после выполнения TIPS [17, 28].

Разработка новых технологий, в частности саморасширяющихся стентов, покрытых политетрафторэтиленом, сокращает количество типичных осложнений, связанных с TIPS [55]. Меньшее количество осложнений способствует увеличению годичной выживаемости у пациентов, перенесших TIPS без трансплантации печени, по сравнению с теми, кто получил повторные курсы парацентеза в сочетании с инфузиями альбумина [56]. Более того, установлено, что стенты диаметром 10 мм контролируют асцит лучше, чем стенты диаметром 8 мм, и их применение не связано с увеличением частоты печеночной энцефалопатии [57].

Тщательный отбор кандидатов на TIPS среди пациентов с ЦП и РА также улучшает результаты операции. Неблагоприятный исход после TIPS обнаружен у пациентов с ЦП класса С по шкале Child–Pugh [10] со следующими характеристиками: 1) оценка по шкале MELD >25 баллов и портосистемный градиент <8 мм рт. ст.; 2) значение международного нормализованного отношения (МНО) >2; 3) общий уровень билирубина в сыворотке крови >50 ммоль/л и количество тромбоцитов <75×10⁹/л; 4) уровень сывороточного креатинина >170 мкмоль/л; 5) СКФ <90 мл/мин и количество тромбоцитов <125×10⁹/л; 6) рецидив печеночной энцефалопатии; 7) диастолическая дисфункция (соотношение показателей скорости раннего быстрого (пик Е) и позднего предсердного (пик А) наполнения желудочков (Е/А) ≤1). Наконец, проспективное исследование 2020 г. показало, что сердечная декомпенсация происходит примерно у 20% пациентов после установки TIPS. Авторы сообщили, что комбинация мозгового натрийуретического пептида (BNP) <40 пг/мл и N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) <125 пг/мл до проведения TIPS наряду с исключением диастолической дисфункции при эхокардиографии значительно снизила риск сердечной

декомпенсации [58]. Кроме того установлено, что риск смертности снижается при увеличении количества процедур, проводимых в отдельном учреждении. Так, значимое снижение смертности наблюдалось в клинических учреждениях, где проводили не менее 20 процедур в год [59].

Автоматическая низкопоточковая система удаления асцитической жидкости (ALFArump®)

ALFArump® — технология, которая была разработана для лечения РА у лиц с ЦП в клинике Sequana Medical AG (Швейцария). Система состоит из имплантируемой подкожно программируемой помпы, работающей от аккумулятора, двух подсоединенных к ней катетеров, беспроводного зарядного устройства, а также блока, с помощью которого происходит сбор данных, которые в дальнейшем передаются в специализированный центр. Устройство имплантируется хирургическим путем, обычно под местной анестезией, процедура занимает от 30 до 60 мин. Принцип работы заключается в том, что по катетеру, расположенному в брюшной полости, выкачивается АЖ, которая затем по второму катетеру поступает в мочевой пузырь и выводится естественным путем. ALFArump® оснащена внутренними датчиками для контроля давления в брюшной полости и мочевом пузыре, которые останавливают насос, когда нет АЖ или когда мочевой пузырь полон. Аппарат полностью автоматизирован и программируется лечащим врачом в зависимости от потребностей пациента. ALFArump® перемещает АЖ в мочевой пузырь небольшими порциями (обычно 5–10 мл) каждые 5–10 мин, от 0,5 до 2,5 л в день без необходимости введения альбумина. Для удобства пациентов помпа обычно включается только тогда, когда они бодрствуют [5, 6, 10, 25].

Первоначально в двух многоцентровых исследованиях безопасности и эффективности системы ALFArump® [60, 61] сообщалось о значительном сокращении количества и объема парацентезов у пациентов с ЦП и РА. Однако побочные эффекты, непосредственно связанные с работой устройства, возникали в 39% случаев [25]. Результаты РКИ С. Vireau и соавт. [62] также продемонстрировали, что использование системы ALFArump® приводит к уменьшению или устранению необходимости в парацентезе (ОР = 0,13, 95% ДИ 13,0–22,0, $p < 0,001$). Общее количество инфекционных осложнений в сравнении между группами было одинаковым. Однако у пациентов, имеющих систему ALFArump®, было значительно больше случаев ОПП. Такое негативное влияние на функцию почек, возможно,

связано со снижением СКФ и заметной активацией эндогенных вазоконстрикторных систем.

Высокая частота осложнений со стороны мочевыводящей системы была отмечена и в метаанализе А. Lepida и соавт., показавшем к тому же, что 62% пациентов не нуждались в парацентезе после установки помпы [63]. По результатам проведенного метаанализа, ОПП развилось у 30% пациентов, при этом уровень креатинина повысился в среднем на 23 мкмоль/л после введения помпы. СБП и инфекции мочевыводящих путей были диагностированы у 27 и 20% пациентов соответственно. Установка ALFArump® не имела статистически значимого влияния на выживаемость пациентов с ЦП.

В заключение стоит отметить, что система ALFArump® демонстрирует высокую эффективность, значительно снижает потребность в проведении парацентеза большого объема, тем самым улучшая качество жизни пациентов с РА, давая им возможность вести более активный образ жизни, не требующий еженедельного посещения врача для проведения инвазивных процедур [63, 64]. Однако остается неясным — имеет ли этот метод значительное преимущество перед проведением парацентеза в повышении выживаемости пациентов с ЦП и РА. В настоящее время ALFArump® не может считаться стандартом оказания медицинской помощи, но может быть использована у пациентов, ожидающих трансплантацию печени и имеющих противопоказания к TIPS [10]. Алгоритм принятия решения о проведении малоинвазивных процедур при РА представлен на рисунке 1.

Трансплантация печени

Всех пациентов с асцитом следует рассматривать как потенциальных кандидатов на трансплантацию печени. После трансплантации печени происходит быстрый регресс признаков ПГ, однако на устранение асцита уходит от 3 до 6 мес. Причина этого до конца не выяснена, но некоторые исследования показали, что системная вазодилатация и гипердинамическое кровообращение сохраняются в течение нескольких месяцев после трансплантации. Приоритет получения трансплантата печени основан на оценке по шкале MELD. Пациентам с РА, СБП и/или ГРС следует отдавать предпочтение, учитывая терминальную стадию их заболевания [65].

Заключение

Лечение ЦП и его осложнений остается сложной терапевтической задачей. Несмотря на успехи современной гепатологии, развитие

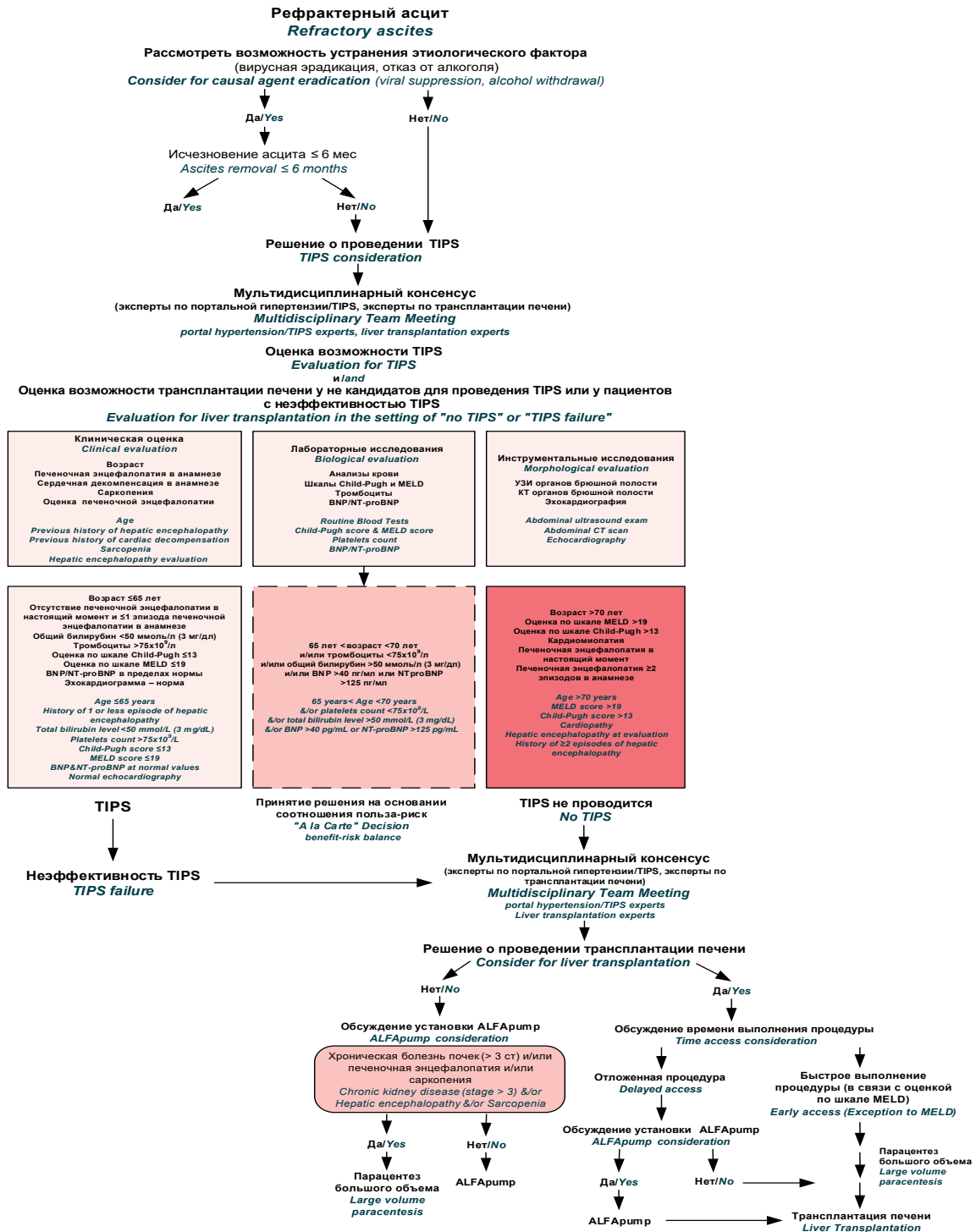


Рис. 1. Алгоритм проведения малоинвазивных процедур при рефрактерном асците (по M. Rudler [57] с изменениями): TIPS – трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование; MELD – балльная шкала для оценки терминальной стадии заболевания печени; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-терминальный пропептид натрийуретического гормона; УЗИ – ультразвуковое исследование; КТ – компьютерная томография

Fig. 1. Algorithm for selection of minimally invasive procedures for refractory ascites (adapted from M. Rudler [57]). TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunts; MELD – model for end-stage liver disease; BNP – brain natriuretic peptide; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CT – computed tomography

асцита по-прежнему связано с плохим прогнозом и высоким уровнем смертности. Будущие исследования должны быть ориентированы на различные методы лечения ЦП, затрагивающие все патогенетические звенья развития асцита. Подавляющее большинство пациентов с РА следует рассматривать в качестве кандидатов на трансплантацию печени, поскольку она по-прежнему остается основным методом лечения ЦП. Однако ввиду отсутствия ее широкой доступности следует активно применять медикаментозные и альтернативные хирургические способы лечения асцита. При назначении диуретиков необходим строгий контроль гемодинамических и биохимических показателей с целью предотвращения нарушений электролитного

баланса. Дозы β -АБ необходимо титровать и повторно оценивать у всех пациентов, особенно у пациентов с декомпенсированным ЦП. Следует продолжать изучение способов снижения частоты побочных эффектов малоинвазивных методов лечения, включая парацентез большого объема и TIPS. Использование системы ALFArump® является многообещающим методом, но его безопасность и эффективность необходимо оценивать в крупномасштабных РКИ. Индивидуализированный подход и проведение мультидисциплинарных консенсусов при выборе тактики лечения поможет оптимизировать терапию асцита при ЦП, что приведет к увеличению выживаемости и повышению качества жизни пациентов.

Литература / References

1. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Федосина ЕА, Бессонова ЕН, Пирогова ИЮ, Гарбузенко ДВ. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, Fedosyina EA, Bessonova EN, Pirogova IYu, Garbuzenko DV. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102 (In Russ.)]
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(3):397–417. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.004>
3. Дядык АИ, Куглер ТЕ, Маловичко ИС, Яровая НФ, Ракитская ИВ. Принципы диуретической терапии при лечении больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):48–56. [Dyadyk AI, Kugler TE, Malovichko IS, Yarovaya NF, Rakitskaya IV. Principles of diuretic therapy at liver cirrhosis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):48–56 (In Russ.)]
4. Gordon FD. Ascites. *Clin Liver Dis*. 2012;16(2):285–99. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.004>
5. Zhao R, Lu J, Shi Y, Zhao H, Xu K, Sheng J. Current management of refractory ascites in patients with cirrhosis. *J Int Med Res*. 2018;46(3):1138–45. <https://doi.org/10.1177/0300060517735231>
6. Pedersen JS, Bendtsen F, Møller S. Management of cirrhotic ascites. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(3):124–37. <https://doi.org/10.1177/2040622315580069>
7. Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis*. 2000;4(1):151–68. [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(05\)70101-x](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(05)70101-x)
8. Hasan M, Akbar SMF, Al Mahtab M, Kumar PJ. *Textbook of hepato-gastroenterology*. 1st edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015.
9. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38(1):258–66. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50315>
10. Garbuzenko DV, Arefyev NO. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3738–52. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3738>
11. Arroyo V, Fernandez J. Relationship between systemic hemodynamics, renal dysfunction, and fluid retention in cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2013;2(3):120–2.
12. Solà E, Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol*. 2010;53(6):1135–45.
13. Bernardi M, Domenicali M. The renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell; 2005. P. 43–54.
14. Ginès P, Cárdenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier RW, ed. *Diseases of the kidney and urinary tract*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. P. 2179–2205.
15. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2007;46(5):935–46. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.001>
16. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and

- organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015;63(5):1272–84. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.004>
17. Neong SF, Adebayo D, Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(4):293–305. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1555469>
 18. Dirchwolf M, Podhorzer A, Marino M, Shulman C, Cartier M, Zunino M, et al. Immune dysfunction in cirrhosis: Distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *Cytokine.* 2016;77:14–25. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.10.006>
 19. Mandorfer M, Schwabl P, Paternostro R, Pomej K, Bauer D, Thaler J, et al. Von Willebrand factor indicates bacterial translocation, inflammation, and procoagulant imbalance and predicts complications independently of portal hypertension severity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):980–8. <https://doi.org/10.1111/apt.14522>
 20. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol.* 2000;32(1):142–53. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(00\)80201-9](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)80201-9)
 21. Adebayo D, Neong SF, Wong F. Refractory ascites in liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(1):40–7. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0185-6>
 22. Wong F, Bendel E, Sniderman K, Frederick T, Haskal ZJ, Sanyal A, et al. Improvement in quality of life and decrease in large-volume paracentesis requirements with the automated low-flow ascites pump. *Liver Transpl.* 2020;26(5):651–61. <https://doi.org/10.1002/lt.25724>
 23. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int.* 2018;12(Suppl 1):122–34. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9815-0>
 24. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(10):1237–48. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i10.1237>
 25. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Harmala S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2021;70(1):9–29. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321790>
 26. Tzamaloukas AH, Malhotra D, Rosen BH, Raj DSC, Murata GH, Shapiro JJ. Principles of management of severe hyponatremia. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e005199. <https://doi.org/10.1161/jaha.112.005199>
 27. Дядык АИ, Тарадин ГГ, Сулиман ЮВ, Зборовский СР, Меркурьев ВИ. Диуретики при хронической болезни почек. *Архивъ внутренней медицины.* 2020;10(1):10–20. [Dyadyk AI, Taradin GG, Suliman YuV, Zborovskiy SR, Merkuriev VI. Diuretics in chronic kidney disease. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(1):10–20 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-1-10-20>
 28. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoż-Lach H. Refractory ascites – the contemporary view on pathogenesis and therapy. *Peer J.* 2019;7:e7855. <https://doi.org/10.7717/peerj.7855>
 29. Guo TT, Yang Y, Song Y, Ren Y, Liu ZX, Cheng G. Effects of midodrine in patients with ascites due to cirrhosis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2016; 17(1):11–9. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12304>
 30. Hanafy AS, Hassaneen AM. Rifaximin and midodrine improve clinical outcome in refractory ascites including renal function, weight loss, and short-term survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(12):1455–61. <https://doi.org/10.1097/meq.0000000000000743>
 31. Lenaerts A, Codden T, Meunier JC, Henry JP, Ligny G. Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system. *Hepatology.* 2006;44(4):844–9. <https://doi.org/10.1002/hep.21355>
 32. Yang YY, Lin HC, Lee WP, Chu CJ, Lin MW, Lee FY, et al. Association of the G-protein and α 2-adrenergic receptor gene and plasma norepinephrine level with clonidine improvement of the effects of diuretics in patients with cirrhosis with refractory ascites: a randomised clinical trial. *Gut.* 2010;59(11):1545–53. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.210732>
 33. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406–60. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
 34. Zhou X, Tripathi D, Song T, Shao L, Han B, Zhu J, et al. Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(48):e13437. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013437>
 35. Colle I, Laterre PF. Hepatorenal syndrome: the clinical impact of vasoactive therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(2):173–88. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1417034>
 36. Møller S, Hansen EF, Becker U, Brinch K, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver.* 2000;20(1):51–9. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2000.020001051.x>
 37. Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2007;46(6):1863–71. <https://doi.org/10.1002/hep.21901>
 38. Kalambokis G, Economou M, Fotopoulos A, Bokharhii JA, Katsaraki A, Tsianos EV. Renal effects of treatment with diuretics, octreotide or both, in non-azotemic cirrhotic patients with ascites. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(8):1623–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh871>
 39. Zhang X, Wang SZ, Zheng JF, Zhao WM, Li P, Fan CL, et al. Clinical efficacy of tolvaptan for treatment of refractory ascites in liver cirrhosis patients. *World J Gastroenterol.* 2014;20(32):11400–5. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i32.11400>

40. Bellos I, Kontzoglou K, Psyrri A, Pergialiotis V. Tolvaptan response improves overall survival in patients with refractory ascites: a meta-analysis. *Dig Dis*. 2020;38(4):320–8. <https://doi.org/10.1159/000503559>
41. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep*. 2019;2(1):100063. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.12.001>
42. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut*. 2012;61(7):967–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301348>
43. Brito-Azevedo A. Diuretic window hypothesis in cirrhosis: Changing the point of view. *World J Gastroenterol*. 2019;25(26):3283–90. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i26.3283>
44. Chirapongsathorn S, Valentin N, Alahdab F, Krittanawong C, Erwin PJ, Murad MH, Kamath PS. Nonselective β -blockers and survival in patients with cirrhosis and ascites: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1096–104.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.012>
45. De Gottardi A, Thévenot T, Spahr L, Morard I, Bresson-Hadni S, Torres F, et al. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(8):906–9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.004>
46. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol*. 2002;37(4):463–70. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00208-8](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00208-8)
47. Hung A, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury, but not sepsis, is associated with higher procedure-related bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2018;38(8):1437–41. <https://doi.org/10.1111/liv.13712>
48. Kim JH. What we know about paracentesis induced circulatory dysfunction? *Clin Mol Hepatol*. 2015;21(4):349–51. <https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.4.349>
49. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*. 2012;55(4):1172–81. <https://doi.org/10.1002/hep.24786>
50. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ. Does the evidence support a survival benefit of albumin infusion in patients with cirrhosis undergoing large-volume paracentesis? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(3):191–2. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1275961>
51. Di Pascoli M, Fasolato S, Piano S, Bolognesi M, Angeli P. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int*. 2019;39(1):98–105. <https://doi.org/10.1111/liv.13968>
52. Kozaki K, Ilnuma M, Takagi T, Fukuda T, Sanpei T, Terunuma Y, et al. Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for decompensated liver cirrhosis. *Ther Apher Dial*. 2016;20(4):376–82. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12469>
53. Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2704–14. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2704>
54. Allegretti AS, Ortiz G, Cui J, Wenger J, Bhan I, Chung RT, et al. Changes in kidney function after transjugular intrahepatic portosystemic shunts versus large-volume paracentesis in cirrhosis: a matched cohort analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(3):381–91. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.02.041>
55. Bercu ZL, Fischman AM, Kim E, Nowakowski FS, Patel RS, Schiano TD, et al. TIPS for refractory ascites: a 6-year single-center experience with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(3):654–61. <https://doi.org/10.2214/ajr.14.12885>
56. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology*. 2017;152(1):157–63. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.016>
57. Miraglia R, Maruzzelli L, Tuzzolino F, Petridis I, D'Amico M, Luca A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with cirrhosis with refractory ascites: comparison of clinical outcomes by using 8- and 10-mm PTFE-covered stents. *Radiology*. 2017;284(1):281–8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161644>
58. Rudler M, Mallet M, Sultanik P, Bouzbib C, Thabut D. Optimal management of ascites. *Liver Int*. 2020;40(Suppl 1):128–35. <https://doi.org/10.1111/liv.14361>
59. Sarwar A, Zhou L, Novack V, Tapper EB, Curry M, Malik R, Ahmed M. Hospital volume and mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the United States. *Hepatology*. 2018;67(2):690–9. <https://doi.org/10.1002/hep.29354>
60. Bellot P, Welker MW, Soriano G, von Schaeven M, Appenrodt B, Wiest R, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol*. 2013;58(5):922–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.020>
61. Stirnimann G, Berg T, Spahr L, Zeuzem S, McPherson S, Lammert F, et al. Treatment of refractory ascites with an automated low-flow ascites pump in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(10):981–91. <https://doi.org/10.1111/apt.14331>
62. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, et al. Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. *J Hepatol*. 2017;67(5):940–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.010>

63. Lepida A, Marot A, Trépo E, Degre D, Moreno C, Deltenre P. Systematic review with meta-analysis: automated low-flow ascites pump therapy for refractory ascites. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(9):978–87. <https://doi.org/10.1111/apt.15502>
64. Wong F, Bendel E, Sniderman K, Frederick T, Haskal ZJ, Sanyal A, et al. Improvement in quality of life and decrease in large-volume paracentesis requirements with the automated low-flow ascites pump. *Liver Transpl.* 2020;26(5):651–61. <https://doi.org/10.1002/lt.25724>
65. Senousy BE, Draganov PV. Evaluation and management of patients with refractory ascites. *World J Gastroenterol.* 2009;15(1):67–80. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.67>

Вклад авторов. Г.А. Игнатенко — утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Т.Е. Куглер — анализ данных литературы, обобщение материала, написание текста рукописи, формулировка выводов; Г.Г. Тарадин — существенный вклад в концепцию работы, обобщение материала и критический пересмотр его содержания; И.В. Ракитская — написание отдельных разделов рукописи; А.А. Калуга — работа с данными литературы, написание отдельных разделов рукописи.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки. Авторы выражают благодарность Е.Н. Полянчиковой за оказанную помощь в работе с графическим материалом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Grigoriy A. Ignatenko—approval of the final version of the article for publication; Tatyana E. Kugler—analysis of literature data, consolidation of the material, writing of the text of the manuscript, formulation of conclusions; Gennadiy G. Taradin—a substantial contribution to the concept of the work, consolidation and critical revision of the material; Irina V. Rakitskaya—writing of several sections of the manuscript; Aleksander A. Kaluga—work with literature and writing of several sections of the manuscript.

Acknowledgements. The study was performed without external funding. The authors express their gratitude to Elena N. Polyanchikova for her assistance with graphic material.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Игнатенко Григорий Анатольевич, член-корреспондент НАМН Украины, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>
secretary@dnmu.ru

Куглер Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>
kugler2@mail.ru

Тарадин Геннадий Геннадиевич, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>
taradin@inbox.ru

Ракитская Ирина Валериевна, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>
rakyskaya@ya.ru

Калуга Александр Александрович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1489-9382>
torezaka@rambler.ru

Grigoriy A. Ignatenko, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>
secretary@dnmu.ru

Tatyana E. Kugler, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>
kugler2@mail.ru

Gennadiy G. Taradin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>
taradin@inbox.ru

Irina V. Rakitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>
rakyskaya@ya.ru

Alexander A. Kaluga.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1489-9382>
torezaka@rambler.ru

Статья поступила 15.12.2021

После доработки 17.02.2022

Принята к печати 08.06.2022

Article was received 15 December 2021

Revised 17 February 2022

Accepted for publication 8 June 2022