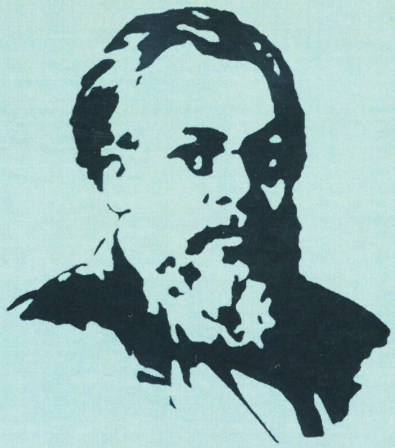
9-17

ISSN 0023-2149 (Print)
ISSN 2412-1339 (Online)



С. П. Боткин

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE (Russian Journal)

9
Том 95
2017

СОДЕРЖАНИЕ

Передовая

Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Горлова А.А., Селиванова И.Х. Артериальные тромбоэмболии большого круга кровообращения 773

Обзоры

Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Диффузный токсический зоб 780

Гарбузенко Д.В. Принципы ведения больных циррозом печени, осложнённым асцитом 789

Оригинальные исследования

Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Ушаков А.В., Гордиенко А.И. Динамика изменений неспецифических протеиназ и их ингибиторов при различных вариантах течения инфаркта миокарда 797

Янковская Л.В., Снежицкий В.А., Новогран В.И. Взаимосвязь уровня витамина D с активностью ренина плазмы у пациентов с артериальной гипертензией . . 803

Трегубов В.Г., Еремина М.А., Канорский С.Г., Покровский В.М. Сравнение эффективности терапии бисопрололом и соталолом у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий 810

Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М., Семагин А.П., Кузнецов Д.В., Лимарева Л.В. Комбинация омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и статинов в профилактике фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования. 817

Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Воробьева Ю.С., Чепурной А.Г., Веретник Г.И., Файбушевич А.Г. Биоабсорбируемые сосудистые эндопротезы в лечении больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа 824

Тельнова М.Э., Петунина Н.А. Особенности метаболических, гормональных, психических нарушений у молодых мужчин с ожирением 829

Демко И.В., Собко Е.А., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Чубарова С.В., Ищенко О.П., Втюрина С.С., Новикова Н.А., Хендогина В.Т. Внедрение протоколов оказания медицинской помощи пациентам с тяжёлым обострением бронхиальной астмы в условиях специализированного стационара с позиции менеджмента качества. 836

Минеев В.Н., Супранович И.Ю., Кузикова А.А. Порог вкусовой чувствительности к горькому вкусу при бронхиальной астме 843

Кухарева Е.И., Огурцов П.П. Прогностическая значимость группы крови и генотипа гена интерлейкина 28В для оценки динамики фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С, генотип-1, не ответивших на терапию пегилированным интерфероном α-2 и рибавирином 847

CONTENTS

Editorial

Vasil'tseva O.Ya., Vorozhtsova I.N., Gorlova A.A., Selivanova I.Kh. Arterial thromboembolism in systemic circulatory system

Reviews

Pashentseva A.V., Verbovoy A.F. Diffuse toxic goiter

Garbuzenko D.V. The principles of management of patients with liver cirrhosis complicated by ascites

Original investigations

Soldatova O.V., Kubyshkin A.V., Ushakov A.V., Gordienko A.I. Changes of nonspecific proteinases and their inhibitors in different clinical types of myocardial infarction

Yankovskaya L.V., Snezhitskiy V.A., Novogran V.I. The relationship between vitamin D levels and plasma renin activity in patients with arterial hypertension

Tregubov V.G., Eremina M.A., Kanorsky S.G., Pokrovsky V.M. Comparative efficiency of bisoprolol and sotalol in patients with paroxysmal atrial fibrillation

Rubanenko O.A., Fatenkov O.V., Khokhlunov S.M., Semagin A.P., Kuznetsov D.V., Limareva L.V. Combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and statins for the prevention of atrial fibrillation after coronary bypass surgery

Shugushev Z.Kh., Maksimkin D.A., Vorob'eva Yu.S., Chepurnoy A.G., Veretnik G.I., Faibushevich A.G. Bioabsorbable vascular endoproteases for the treatment of patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus

Tel'nova M.E., Petunina N.A. Comparative assessment of metabolic, hormonal and psychological characteristics of young obese men

Demko I.V., Sobko E.A., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A., Chubarova S.V., Ishchenko O.P., Vtyurina S.S., Novikova N.A., Khendogina V.T. Application of healthcare protocols for the patients with severe exacerbation of bronchial asthma based at a specialized clinic from the perspective of quality management

Mineev V.N., Supranovich I.Yu., Kuzikova A.A. Bitter taste threshold and bronchial obstruction in bronchial asthma

Kukhareva E. I., Ogurtsov P. P. Prognostic value of blood group specificity and IL-28в genotype for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic genotype 1 hepatitis C, non-responders to the treatment with pegylated interferon α-2 and ribavarin

© ГАРБУЗЕНКО Д.В., 2017

УДК 616.36-004-06:616.381-003.217]-08

Гарбузенко Д.В.

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, ОСЛОЖНЁННЫМ АСЦИТОМ

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Челябинск

В обзоре литературы рассматриваются современные принципы ведения больных циррозом печени, осложнённым асцитом, в зависимости от выраженности клинических проявлений.
Для поиска научных статей применялись база данных PubMed, поисковая система Google Scholar, Кокрановские систематические обзоры, а также пристатейные списки литературы. Соответствующие цели обзора публикации отбирались за период с 1986 по 2016 г. по терминам: «цирроз печени», «портальная гипертензия», «асцит», «патогенез», «диагностика», «лечение». Критерии включения ограничивались неосложнённым и рефрактерным асцитом у больных циррозом печени.
Анализ данных литературы показал, что, несмотря на успехи современной гепатологии, наличие асцита у больных циррозом печени ассоциируется с плохим прогнозом и высокой летальностью. Залогом успеха их ведения могут быть стратификация риска неблагоприятного исхода и определение индивидуальной лечебной тактики. Патогенетически обоснованный подход к выбору фармакотерапии, а также оптимизация малоинвазивных методов лечения позволят улучшить качество жизни и повысить выживаемость данной категории пациентов.

Ключевые слова: обзор; цирроз печени; асцит; патогенез, диагностика, лечение.

Для цитирования: Гарбузенко Д.В. Принципы ведения больных циррозом печени, осложнённым асцитом. *Клин. мед.* 2017; 95 (9): 789—796. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-789-796

Для корреспонденции: Гарбузенко Дмитрий Викторович — д-р мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии; e-mail: garb@inbox.ru

Garbuzenko D.V.

THE PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS COMPLICATED BY ASCITES

South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Russia

This review deals with modern principles of management of patients with liver cirrhosis complicated by ascites depending on its clinical manifestations. The search strategy included the use of the PubMed database, the Google Scholar system, Cochrane systematic reviews, and reference lists of individual articles that cover relevant publications for 1986—2016 and match the following key words: liver cirrhosis, portal hypertension, ascites, pathogenesis, diagnostics, treatment. Inclusion criteria were confined to uncomplicated or refractory ascites in patients with liver cirrhosis. The analysis of literature data revealed poor prognosis of this condition and high mortality rate despite progress in its management.. A major prerequisite for the successful treatment is stratification of risks of unfavourable outcome and the choice of adequate personalized therapy. The pathogenetically sound prescription of pharmacotherapy and further optimization of minimally invasive methods make it possible to improve the quality of life and survivorship of the patients.

Keywords: review; liver cirrhosis; ascites; pathogenesis; diagnostic; treatment.

For citation: Garbuzenko D.V. The principles of management of patients with liver cirrhosis complicated by ascites. *Klin. med.* 2017; 95 (9): 789—796. DOI http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-789-796

For correspondence: Dmitry V. Garbuzenko – MD., prof., Dpt. Faculty Surgery, South Ural State Medical University, e-mail: garb@inbox.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.
Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Received 28.09.16
Accepted 18.10.16

Асцит — патологическое накопление жидкости в брюшной полости — встречается примерно у 60% больных с компенсированным циррозом печени (ЦП) в течение 10 лет после постановки диагноза [1]. Его развитие связано с плохим прогнозом и высокой летальностью, достигающей 40% на протяжении одного года и 50% в пределах двух лет. В случае рефрактерного асцита медиана выживаемости не превышает 6 мес. Наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода служат гипонатриемия, артериальная гипотония, повышенный уровень креатинина в сыворотке крови, низкая концентрация Na^+ в моче [2], а также количество эритроцитов в асцитической жидкости более 10 000/мм^3 (геморрагический асцит) [3].

Прогнозировать риск у имеющих асцит больных ЦП можно посредством балльной системы оценки степени нарушения функции печени по шкале Чайлда—Тюркотта—Пью (Child—Turcotte—Pugh — CTP). Её модифицированный вариант, разработанный в 1973 г., включает 3 количественных (сывороточный уровень билирубина, альбумина и протромбиновое время) и 2 качественных (выраженность асцита и энцефалопатии) показателя. После подсчёта баллов в соответствии со шкалой CTP пациенты распределяются по трём классам тяжести (A, B и C).

Вероятность трёхмесячной выживаемости позволяет определить шкала MELD (Model for End Stage Liver Disease), которая была предложена для оптимизации и

Clinical Medicine, Russian journal. 2017; 95(9)
DOI http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-789-796

выбора приоритетов при трансплантации печени. Она рассчитывается по формуле: шкала MELD = 9,6 $\log_e$ (креатинин, мг/дл) + 3,8 $\log_e$ (общий билирубин, мг/дл) + 11,2 $\log_e$ (МНО) + 6,4 (этиология ЦП: 0 — при холестатической или алкогольной природе, 1 — в противном случае). После обработки данных диапазон возможных значений в зависимости от тяжести заболевания варьирует от 6 до 40 баллов [4].

Причины и механизмы развития асцита при циррозе печени

В основе возникновения асцита при ЦП лежат патофизиологические нарушения, свойственные портальной гипертензии (ПГ), когда сопутствующие ей спланхническая и системная артериальная вазодилатация наряду с активацией различных звеньев систем нейрогуморальной регуляции вызывают дисфункцию почек, что сопровождается задержкой Na^+ и воды, а также снижением скорости клубочковой фильтрации (рис. 1) [5]. Дальнейшие расстройства системной гемодинамики приводят к прогрессированию асцита, дилюционной гипонатриемии и развитию гепаторенального синдрома. Условно выделяют 5 временны́х фаз этого процесса, интервал между которыми может быть различным [6].

В 1-й, доасцитической фазе спланхническая артериальная вазодилатация не приводит к уменьшению эффективного объёма артериальной крови из-за развития гипердинамического циркуляторного статуса, который сопровождается увеличением объёма плазмы и сердечного выброса. Артериальное давление, функция почек, активность ренина, уровень норадреналина и концентрация антидиуретического гормона в плазме крови остаются в пределах нормы.

Во 2-й фазе характер обусловленных ПГ нарушений гемодинамики не меняется. Перфузия почек, скорость клубочковой фильтрации, экскреция осмотически свободной воды, активность ренина, уровень норадреналина и концентрация антидиуретического гормона в плазме крови сохраняются в пределах физиологических значений. Появление асцита в это время связано с умеренным снижением экскреции Na^+, механизм которого остаётся непонятным.

В 3-й фазе задержка Na^+ вызвана активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы как следствие прогрессирующей спланхнической артериальной вазодилатации. Несмотря на повышение активности ренина и уровня норадреналина в плазме крови, её объём остаётся неизменным. Сердечный выброс уменьшается, хотя и превышает нормальные показатели. Значение артериального давления в этот период во многом зависит от активности РААС и симпатической нервной системы. Высокое периферическое сосудистое сопротивление приводит к редукции церебрального и мышечного кровотока. Тем не менее перфузия почек и скорость клубочковой фильтрации не страдают или умеренно снижены благодаря почечным простагландинам, которые противодействуют ангиотензину и катехоламинам. Кроме того, они ингибируют эффекты антидиуретического гормона и предотвращают развитие значительной гипонатриемии.

В 4-й фазе активность ренина, уровень норадреналина и антидиуретического гормона в плазме существенно повышаются, что уменьшает перфузию почек и скорость клубочковой фильтрации. Из-за снижения способности почек выделять осмотически свободную воду возникает дилюционная гипонатриемия.

В 5-й фазе у больных ЦП в результате левожелудочковой систолической дисфункции, сопровождающейся уменьшением сердечного выброса, и тяжёлой системной вазодилатации развивается гепаторенальный синдром 2-го типа. Чрезвычайная активность РААС и симпатической нервной системы индуцирует выработку вазопрессина. Вторичный гиперальдостеронизм и тубулярная гиперчувствительность к альдостерону повышают реабсорбцию Na^+ в дистальных отделах нефрона, тогда как симпатическая нервная система стимулирует его обратное всасывание в проксимальных канальцах и петле Генле. Вызванный ангиотензином II спазм преимущественно эфферентных артериол значительно снижает скорость клубочковой фильтрации, что приводит к дальнейшему снижению экскреции Na^+ даже при стабильном артериальном давлении.

Исследование асцитической жидкости

Для определения причины асцита, а также для исключения спонтанного бактериального перитонита и

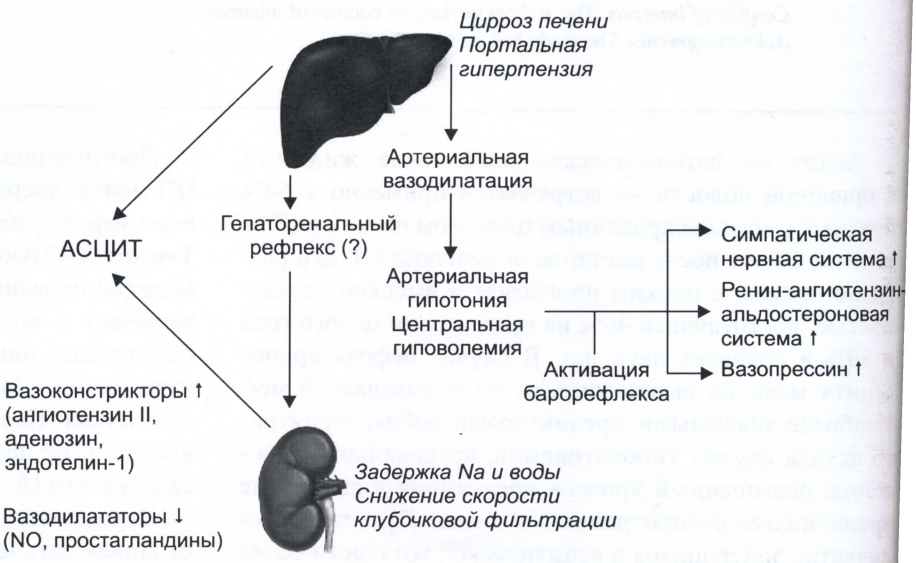


Рис. 1. Потенциальные механизмы развития асцита при ЦП.

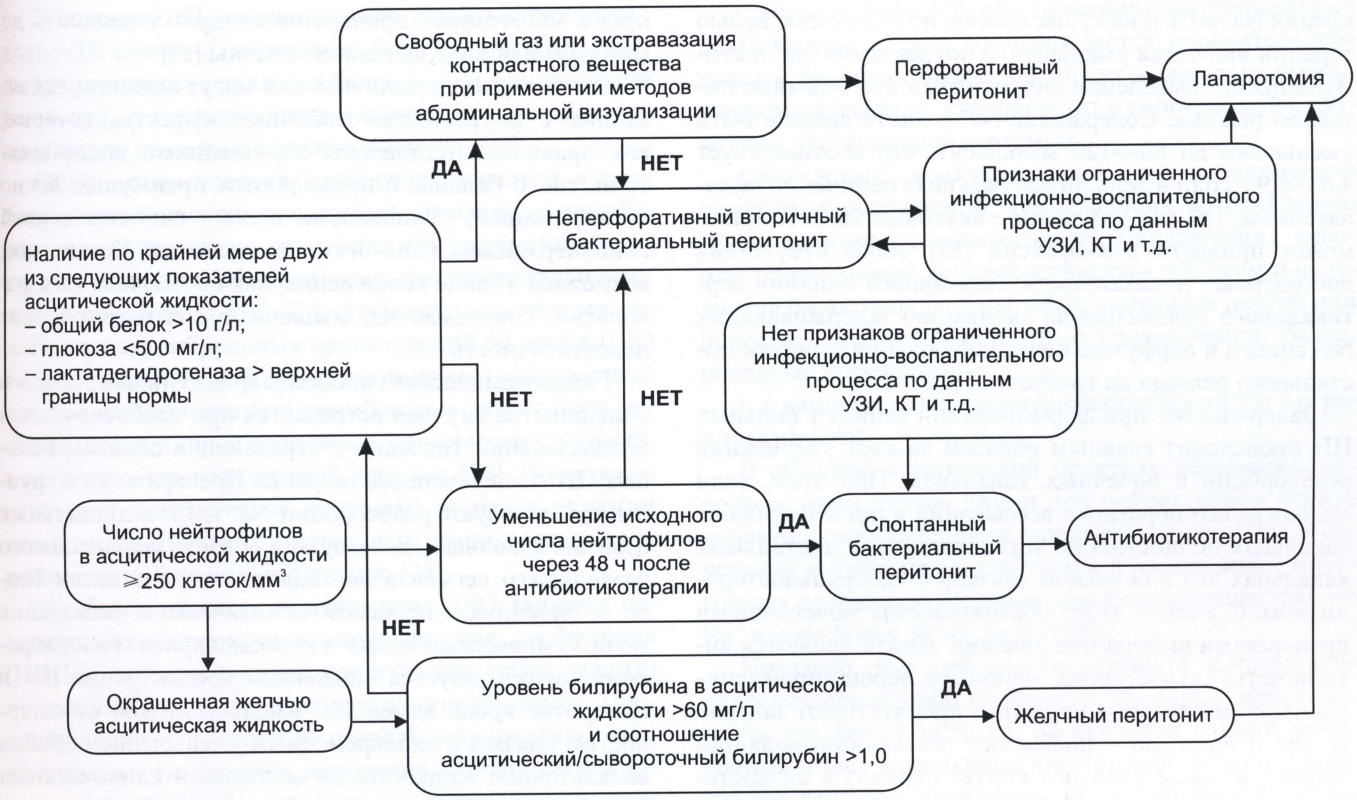


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики асцита, вызванного ПГ, спонтанного бактериального перитонита и перитонита вследствие острых хирургических заболеваний органов брюшной полости.

КТ — компьютерная томография.

его дифференциальной диагностики с перитонитом, вызванным острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, до начала терапии необходимо выполнить диагностический парацентез с исследованием асцитической жидкости (рис. 2) [7]. Если он обусловлен ПГ, то сывороточно-асцитический градиент альбумина, представляющий собой разницу уровней сывороточного и содержащегося в асцитической жидкости альбумина, будет превышать 11 г/л [8]. Концентрация общего белка в асцитической жидкости менее 10 г/л и глюкозы более 500 мг/л свидетельствует о повышенном риске спонтанного бактериального перитонита, а увеличение количества имеющихся в ней нейтрофилов более 250 клеток/мм^3 (0,25 · 10^9/л) является критерием его наличия [9]. О злокачественном асците может свидетельствовать высокий уровень содержания в нём и сыворотке крови С-реактивного белка [10].

Классификация асцита при циррозе печени

В соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита у больных ЦП он классифицируется на неосложнённый и рефрактерный [11]. Неосложнённым считается асцит, который не инфицирован и не сопровождается развитием гепаторенального синдрома. Выделяют 3 степени:

- I степень — незначительный асцит. Диагностируется только по данным ультразвукового исследования (УЗИ).
- II степень — умеренный асцит. Проявляется небольшим симметричным растяжением стенки живота.
- III степень —массивный, напряжённый асцит.

Асцит, который не может быть мобилизован по крайней мере до I степени применением мочегонных препаратов и диеты с ограничением Na^+, или в том случае, если его ранний рецидив после парацентеза большого объёма (ПБО) нельзя успешно предотвратить медикаментозной терапией, называют рефрактерным. Он имеет 2 подтипа: диуретикорезистентный и не поддающийся воздействию диуретиков. В первом случае существует устойчивость к оптимальным дозам мочегонных препаратов, во втором случае отсутствие эффекта связано с недостаточной их дозировкой из-за угрозы развития индуцированных диуретиками осложнений [12].

Лечение асцита у больных циррозом печени

Лечебная тактика при неосложнённом асците. В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации, а также Европейской ассоциации по изучению печени лечебная тактика при неосложнённом асците зависит от выраженности его клинических проявлений [13, 14].

Так, больные ЦП и асцитом I степени в назначении диуретиков и/или диеты с ограничением Na^+ не нуждаются. Страдающие асцитом II степени могут лечиться амбулаторно, и, поскольку у большинства из них экс-

Clinical Medicine, Russian journal. 2017; 95(9)
DOI http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-789-796

креция Na^+ хоть и не существенно, но ослаблена, целью терапии являются уменьшение потребления Na^+ и стимуляция его выведения диуретиками при обычном питьевом режиме. Содержание Na^+ в диете должно быть уменьшено до 80—120 ммоль/сут, что соответствует 4,6—6,9 г соли в день. Более резкие ограничения нежелательны, так как ухудшение вкусовых качеств пищи может привести к анорексии [15]. Из-за отсутствия достоверных доказательств негативного влияния вертикального положения на активацию задерживающих Na^+ систем и перфузию почек соблюдения строгого постельного режима не требуется [16].

Задержка Na^+ при формировании асцита у больных ЦП происходит главным образом за счёт увеличения реабсорбции в почечных канальцах. При этом, если механизм его обратного всасывания в проксимальных канальцах полностью не установлен, то в дистальных канальцах это в основном связано с гиперальдостеронизмом. С учётом этого обстоятельства мочегонными препаратами выбора при лечении асцита являются антагонисты альдостерона, например верошпирон (спиронолактон), которые не только препятствуют задержке Na^+ и воды, но и подавляют его калийвыводящий эффект, а также снижают синтез пермеаз в альдостеронзависимом участке собирательных трубочек и дистальных канальцев. Помимо антагонистов альдостерона, применяются петлевые диуретики, например фуросемид, которые способны тормозить реабсорбцию Na^+ на всём протяжении восходящего колена петли Генле. Тем не менее из-за меньшей эффективности и большего числа осложнений по сравнению с антагонистами альдостерона их использование в качестве монотерапии не рекомендуется [17].

Оптимальным считается как последовательный приём этих препаратов, что целесообразно на начальном этапе лечения асцита, так и их комбинация — при его рецидивах. В первом случае лечение начинается с назначения верошпирона в дозе 100—200 мг/сут, к которому при отсутствии эффекта в течение 2 нед добавляется фуросемид в дозе 20—40 мг/сут. В дальнейшем их суточная доза может быть повышена соответственно до 400 и 160 мг. Второй способ с самого начала предполагает сочетанное использование мочегонных препаратов с постепенным повышением доз верошпирона до 400 мг/сут и фуросемида до 160 мг/сут [18, 19]. Для профилактики гиповолемии во время лечения необходимо контролировать суточный диурез и массу тела, снижение которой у не имеющих периферического отёка пациентов не должно превышать 500 г/сут, при его наличии — 1000 г/сут [20].

Сочетание рациональной диуретической терапии и диеты с ограничением Na^+ позволяет добиться успеха у 90% больных ЦП и неосложнённым асцитом II степени. Эффект считается достаточным даже при сохранении небольшого количества жидкости в брюшной полости, но при полном отсутствии периферического отёка. После достижения положительного результата приём мочегонных препаратов следует уменьшить до минимума вплоть до полной отмены [21].

Уже в первые недели лечения могут возникнуть связанные с диуретиками побочные эффекты, которые, как правило, обусловлены нарушениями водно-электролитного баланса и проявляются преимущественно дегидратацией, гиповолемической гипоосмолярной гипонатриемией, гипо- и гиперкалиемией. Кроме того, возможны и такие осложнения, как печёночная энцефалопатия, гинекомастия, мышечные спазмы, почечная недостаточность.

Гиповолемическая гипоосмолярная гипонатриемия в большинстве случаев встречается при необоснованном использовании тиазидов у страдающих асцитом больных ЦП, чаще пожилого возраста. Препараты этой группы препятствуют реабсорбции Na^+ и Cl^- в дистальных извитых канальцах, действуют в области кортикального разводящего сегмента восходящего колена петли Генле и блокируют процессы осмотического разведения мочи. Гиповолемическая гипоосмолярная гипонатриемия характеризуется снижением концентрации Na^+ в сыворотке крови менее 130 ммоль/л, низкой осмолярностью плазмы и одновременным уменьшением объёма внеклеточной жидкости. Её основными клиническими проявлениями являются слабость, апатия, раздражительность, головокружение, артериальная, в том числе постуральная, гипотония, тошнота, рвота [22].

Развитие гипокалиемии возможно при приёме петлевых диуретиков, в то время как гиперкалиемии — при приёме антагонистов альдостерона. Соответствующие препараты должны быть отменены при снижении уровня сывороточного K^+ менее 3 ммоль/л и повышении его более 6 ммоль/л.

Несмотря на то что происхождение печёночной энцефалопатии во время лечения мочегонными препаратами до конца не изучено, предполагается, что она обусловлена гипонатриемией, которая при быстром снижении уровня сывороточного Na^+ приводит к отёку клеток головного мозга, а в случае хронического процесса — к осмотическому миелинолизу [23].

Длительный приём верошпирона у мужчин нередко сопровождается гинекомастией, однако лишь появление боли в области мужских молочных желёз предполагает его замену канреноатом калия либо амилоридом [24].

Мышечные спазмы на фоне индуцированной диуретиками гиповолемии, как правило, устраняются уменьшением их дозы или полной отменой. В тяжёлых случаях для увеличения объёма циркулирующей крови рекомендуются инфузии альбумина [25].

Почечная недостаточность может развиться вследствие уменьшения внутрисосудистого объёма жидкости из-за нерационального применения мочегонных препаратов, а также при их приёме вместе с нестероидными противовоспалительными средствами [26], ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [27], антагонистами рецепторов ангиотензина II [28], α_1-адреноблокаторами [29], аминогликозидами [30].

У больных ЦП, имеющих массивный, напряжённый асцит (III степень), методом выбора служит ПБО, когда одномоментно удаляется более 5—6 л асцитической жидкости, с последующим назначением мочегонных препаратов и диеты с ограничением Na^+ [31].

ПБО — относительно безопасная процедура, и даже повышенный уровень креатинина, печёночная энцефалопатия, артериальная гипотония или выраженная желтуха не являются абсолютными противопоказаниями для её проведения [32]. С учётом того что частота серьёзных внутрибрюшных кровотечений во время ПБО не превышает 1% [33], применение свежезамороженной плазмы или концентрата тромбоцитов может быть рекомендовано лишь в отдельных клинических случаях, а не в качестве стандартной терапии [34]. Возможное истечение асцитической жидкости из места пункции можно предотвратить тщательным выполнением всех рекомендаций по её выполнению [35].

Наиболее тяжёлым осложнением ПБО является парацентез-индуцированная циркуляторная дисфункция (ПИЦД), наличие которой представляет собой важный независимый предиктор неблагоприятного исхода. Провоцирующие её факторы до конца не установлены, однако показано, что скорость выведения асцитической жидкости существенной роли здесь не играет [36]. Известно, что ПИЦД возникает на фоне предсуществующей системной артериальной вазодилатации и сопровождается значительной, но неэффективной активацией РААС. Для неё характерны тяжёлые гемодинамические нарушения, которым сопутствуют увеличение сердечного выброса, снижение центрального венозного давления и редукция периферического сосудистого сопротивления [37]. Метаанализ 17 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включающий 1225 больных ЦП, перенёсших ПБО, показал, что ПИЦД ассоциируется с частыми рецидивами асцита, дилюционной гипонатриемией, развитием гепаторенального синдрома и высокой смертностью [38]. Диагностируется ПИЦД по концентрации ренина в плазме крови, которая через 5—6 дней после пункции увеличивается на 50% от исходных значений или превышает 4 нг/мл за 1 ч [39]. Предотвратить это осложнение позволяют инфузии альбумина из расчёта 8 г на 1 л удаленной асцитической жидкости [40].

Лечение рефрактерного асцита. Рефрактерный асцит развивается вследствие тяжёлых гемодинамических нарушений, характерных для декомпенсированного ЦП. Из-за плохого прогноза все имеющие его пациенты должны рассматриваться как кандидаты для трансплантации печени [41].

Следует отметить, что в ряде случаев рефрактерный асцит может быть диагностирован ошибочно, поскольку устранение причин может способствовать его коррекции. Это вероятно в следующих клинических ситуациях [32]:

• у больных, получающих только петлевые диуретики, либо при назначении антагонистов альдостерона без учёта степени гиперальдостеронизма;

• когда на фоне терапии мочегонными препаратами повышенный диурез сопровождается отрицательным водным балансом более 900 мл/сут и быстрым уменьшением массы тела, что приводит к гиповолемии с развитием преренальной азотемии;

• вследствие конкурирующих, но потенциально обратимых осложнений, усиливающих артериальную вазодилатацию и, следовательно, ухудшающих несоответствие между внутрисосудистым объёмом и сосудистой ёмкостью (дегидратация, вызванная рвотой или поносом, желудочно-кишечные кровотечения, бактериальные инфекции);

• у пациентов, не придерживающихся диеты с ограничением Na^+.

В обычной клинической практике лечебными мероприятиями первой линии при рефрактерном асците являются повторяющиеся каждые 2—3 нед ПБО в сочетании с инфузиями альбумина и назначением мочегонных препаратов больным, имеющим концентрацию Na^+ в моче более 30 ммоль/сут [42].

Показано, что добавление агониста α_2-пресинаптических рецепторов клонидина повышает эффективность указанной терапии, обеспечивая ранний мочегонный ответ с меньшим числом осложнений. Позитивное действие препарата связано со способностью снижать уровень норадреналина в плазме и с последующим повышением скорости клубочковой фильтрации, уменьшением реабсорбции Na^+ в проксимальных канальцах и увеличением его доставки в дистальные канальцы [43]. Для получения оптимального результата клонидин назначается в дозе 0,075—0,15 мг/сут под контролем артериального давления, значения которого не должны быть ниже 135 мм рт. ст. [17].

Другой α-адреномиметик — агонист α_1-адренорецепторов мидодрин — у больных ЦП и рефрактерным асцитом без азотемии за счёт снижения активности ренина плазмы способен положительно влиять на системную и почечную гемодинамику и, как следствие, повышать экскрецию Na^+ [44]. Его действенность была оценена в недавнем систематическом обзоре и метаанализе 10 РКИ, в 6 из которых исследовали милодрин в дозе 15 мг/сут как новый препарат для лечения рефрактерного асцита у больных ЦП, в 4 — как альтернативу инфузии альбумина при ПБО. Результаты показали его хорошую терапевтическую эффективность без статистически значимого влияния на выживаемость по сравнению с плацебо. Хотя милодрин нельзя рассматривать как альтернативу инфузии альбумина при ПБО, они были одинаково успешны в предотвращении ПИЦД [45].

Терлипрессин — синтетический аналог гормона задней доли гипофиза вазопрессина с более длительной биологической активностью и лучшим профилем безопасности — является препаратом выбора для лечения острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и гепаторенального синдрома 1-го типа у больных ЦП. Воздействуя на специфические

Clinical Medicine, Russian journal. 2017; 95(9)
DOI http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-789-796

V1-рецепторы гладкой мускулатуры артерий, в частности артериол органов брюшной полости, он вызывает их сокращение. Уменьшение спланхнической вазодилатации способствует редукции портального давления и тем самым позитивно влияет на гипердинамическую циркуляцию, что в свою очередь улучшает эффективный объём крови и почечное перфузионное давление [46]. Установлено, что внутривенное болюсное введение 2 мг терлипрессина больным ЦП, имеющим рефрактерный либо неосложнённый асцит, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, повышает выделение Na^+ с мочой и, кроме того, снижает активность ренина и уровень норадреналина в плазме крови [47].

Отмечалось, что синтетические аналоги гормона соматостатина, также применяемые для лечения острых кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, способны подавлять индуцированную диуретиками активацию РААС и повышать экскрецию Na^+ и воды [48].

До настоящего времени окончательно не решён вопрос о возможности назначения больным с декомпенсированным ЦП неселективных β-адреноблокаторов, являющихся препаратами выбора для профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода [49]. Недавний систематический обзор и метаанализ 3 РКИ и 8 наблюдательных исследований пропранолола, карведилола, надолола и метопролола, включающий в общей сложности 3145 пациентов этой категории, не выявил оснований для отказа от их применения [50].

В большом числе публикаций показано, что рефрактерный асцит может быть успешно корригирован трансъюгулярным внутрипечёночным портосистемным шунтированием (TIPS). Вызванная им редукция портального давления улучшает функцию сердечно-сосудистой системы, что способствует увеличению почечного кровотока и повышению скорости клубочковой фильтрации [51]. Вместе с тем текущие клинические руководства относят его к мероприятиям второй линии и рекомендуют применять только при частом возникновении потребности в ПБО или при неэффективности ПБО, что объясняется связанной с TIPS высокой летальностью у больных с декомпенсированным ЦП [52].

Тем не менее с увеличением опыта и разработкой новых технологий, в частности с внедрением расширяющихся, покрытых политетрафторэтиленом стентов, количество свойственных TIPS осложнений удалось уменьшить [53]. Этому также способствовал тщательный отбор кандидатов для его проведения. Установлено, что в группу риска неблагоприятного исхода после TIPS входят больные ЦП класса С по CTP, имеющие следующие данные:

- значения шкалы MELD >25 баллов и портосистемный градиент < 8 мм рт. ст. [54];
- показатели МНО >2,0 [55];
- уровень общего сывороточного билирубина >3 мг/дл и количество тромбоцитов < 75 · 10^9/л [56];
- уровень сывороточного креатинина >1,9 мг/дл [57].

В РКИ, выполненном F. Salerno и соавт. [58], отмечалась лучшая выживаемость без трансплантации печени после TIPS по сравнению с повторными ПБО и инфузиями альбумина.

Хирургические вмешательства при рефрактерном асците могут быть рассмотрены лишь при неэффективности ПБО и в том случае, когда TIPS осуществить невозможно по техническим или организационным причинам либо из-за анатомических проблем. Операцией выбора является перитонеовенозное шунтирование (ПВШ). Оно позволяет богатой белком асцитической жидкости при положительном градиенте давления поступать из брюшной полости в венозную систему, что приводит к увеличению объёма плазмы и стимуляции диуреза и натрийуреза.

M. de Routte, впервые описавший в 1907 г. ПВШ, для его осуществления использовал большую подкожную вену; при этом однонаправленность движения асцитической жидкости обеспечивалась состоятельностью остиального клапана. Из-за частого закрытия просвета тромбом или прядью большого сальника функция шунта оказалась непродолжительной, в связи с чем операция в дальнейшем применялось редко.

В 1962 г. A. Smith при выполнении ПВШ воспользовался дренажной системой Холтера с щелевидным клапаном на дистальном конце, ранее предложенной для лечения гидроцефалии. Среди описанных впоследствии многочисленных модификаций наибольшее распространение получили шунты LeVeen и Denver. Несмотря на техническую простоту, эта операция может сопровождаться тяжёлыми, а в ряде случаев смертельными осложнениями, в том числе инфицированием и тромбозом шунта, диссеминированным внутрисосудистым свёртыванием крови, воздушной эмболией и другими патологическими состояниями [59]. Проведённое P. Ginès и соавт. [60] РКИ показало преимущество ПВШ перед ПБО в уменьшении случаев рецидивов асцита и потребности в мочегонных препаратах. Однако высокая частота непроходимости шунта негативно сказывалась на выживаемости, которая была примерно одинаковой в обеих исследуемых группах.

В недавнем мультицентровом нерандомизированном испытании, проведённом P. Bellot и соавт. [61], у 40 больных ЦП и рефрактерным асцитом оценили эффективность устройства, обозначенного как Automated Low Flow Pump System (ALFApump system), позволяющего посредством системы катетеров, соединённых с имплантированным под кожу насосом, перемещать асцитическую жидкость из брюшной полости в мочевой пузырь. Отмечалось, что после его имплантации у 40% пациентов отпала необходимость в ПБО, а у 70% ПБО требовался менее одного раза в месяц. Тем не менее высокий процент осложнений, связанных главным образом с миграцией и/или блокадой мочевого либо перитонеального катетера (соответственно 22,5 и 12,5%), на данный момент исключает внедрение этого метода

в широкую клиническую практику и требует дальнейшего изучения.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что применение шунтирующих портальный кровоток операций у больных ЦП и рефрактерным асцитом опасно ввиду риска неблагоприятного исхода. Тем не менее M. Orloff и соавт. [62] представили уникальные клинические и метаболические результаты портокавального шунтирования бок в бок у этой категории пациентов. Из 34 больных (в соответствии со шкалой CTP класс A — 0, B — 23, C — 11) 2 пациента умерли в ближайшем послеоперационном периоде: один от гепатомы, другой из-за сердечной недостаточности. Долгосрочная выживаемость через 5, 10 и 15 лет составила соответственно 75, 74 и 73%. Вследствие эффективного диуреза и натрийуреза асцит купировался у всех пациентов без потребности в мочегонных препаратах. Улучшение функции печени отмечено в 81% случаев, а рецидивирующая энцефалопатия встречалась у 6% больных.

Заключение

Больные циррозом печени, осложнённым асцитом, составляют достаточно большую популяцию пациентов, с которыми приходится сталкиваться врачам разных специальностей. Анализ данных литературы показал, что, несмотря на достижения современной гепатологии, его наличие ассоциируется с плохим прогнозом и высокой летальностью. Залогом успеха могут быть стратификация риска неблагоприятного исхода и определение индивидуальной лечебной тактики. Патогенетически обоснованный подход к выбору фармакотерапии, а также оптимизация малоинвазивных методов лечения позволит улучшить качество жизни и повысить выживаемость этой категории пациентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА
(остальные источники см. REFERENCES)

4. Гарбузенко Д.В. Факторы риска внепечёночных абдоминальных операций у больных циррозом печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013; 8: 86—92.
13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосьина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(4): 71—102.
49. Гарбузенко Д.В. Аспекты патогенетической фармакотерапии портальной гипертензии при циррозе печени. *Терапевтический архив*. 2016; 88(2): 101—8.

REFERENCES

1. Rochling F.A., Zetterman R.K. Management of ascites. *Drugs*. 2009; 69(13): 1739—60.
2. Guevara M., Cárdenas A., Uriz J., Ginès P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: Ginès P., Arroyo V., Rodés J., Schrier R.W., eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell; 2005: 260—70.
3. Urrunaga N.H., Singal A.G., Cuthbert J.A., Rockey D.C. Hemorrhagic ascites. Clinical presentation and outcomes in patients with cirrhosis. *J. Hepatol*. 2013; 58(6): 1113—8.
4. Garbuzenko D.V. The risk factors of extrahepatic abdominal operations in patients with liver cirrhosis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2013; (8): 86—92. (in Russian)
5. Pedersen J.S., Bendtsen F., Møller S. Management of cirrhotic ascites. *Ther. Adv. Chronic Dis*. 2015; 6(3): 124—37.
6. Arroyo V., Fernandez J. Relationship between systemic hemodynamics, renal dysfunction, and fluid retention in cirrhosis. *Clin. Liver Dis*. 2013; 2(3): 120—2.
7. Runyon B.A. *Ascites and spontaneous bacterial peritonitis*. In: Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H., eds. *Sleisenger and Fordran's gastrointestinal and liver disease*. 8th ed. Saunders; 2006: 1935—64.
8. Runyon B.A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009; 49(6): 2087—107.
9. Rimola A., García-Tsao G., Navasa M., Piddock L.J., Planas R., Bernard B. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J. Hepatol*. 2000; 32(1): 142—53.
10. Yuksel I., Karaahmet F., Coskun Y., Kılıncalp S., Hamamci M., Akinci H. et al. Significance of srum and ascitic fluid C-reactive protein in differential diagnosis of benign and malignant ascites. *Dig. Dis. Sci*. 2014; 59(10): 2588—93.
11. Moore K.P., 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.
12. Arroyo V., Ginès P., Gerbes A.L., Dudley F.J., Gentilini P., Laffi G. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996; 23(1): 164—76.
13. 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. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologi*. 2016; 26(4): 71—102. (in Russian)
14. 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.
15. Soulsby C., Madden A., Morgan M. The effect of dietary sodium restriction on energy and protein intake. *Hepatology*. 1997; 26(Suppl. 382A): 1013.
16. Ring-Larsen H., Henriksen J.H., Wilken C., Clausen J., Pals H., Christensen N.J. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br. Med. J*. 1986; 292(6532): 1351—3.
17. Lenz K., Buder R., Kapun L., Voglmayr M. Treatment and management of ascites and hepatorenal syndrome: an update. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2015; 8(2): 83—100.
18. Santos J., Planas R., Pardo A., Durández R., Cabré E., Morillas R.M. et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J. Hepatol*. 2003; 39(2): 187—92.
19. Angeli P., Fasolato S., Mazza E., Okolicsanyi L., Maresio G., Velo E. et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut*. 2010; 59(1): 98—104.
20. Pockros P.J., Reynolds T.B. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology*. 1986; 90(6): 1827—33.
21. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2011; 17(10): 1237—48.
22. Sahay M., Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2014; 18(6): 760—71.
23. Tzamaloukas A.H., Malhotra D., Rosen B.H., Raj D.S., Murata G.H., Shapiro J.I. Principles of management of severe hyponatremia. *J. Am. Heart Assoc*. 2013; 2(1): e005199.
24. Angeli P., Dalla Pria M., De Bei E., Albino G., Caregaro L., Merkel C. et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology*. 1994; 19(1): 72—9.
25. Angeli P., Albino G., Carraro P., Dalla Pria M., Merkel C., Caregaro L. et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology*. 1996; 23(2): 264—73.

Clinical Medicine, Russian journal. 2017; 95(9)
DOI http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-789-796

26. Hsia H.C., Lin H.C., Tsai Y.T., Lee F.Y., Hwang C.C., Hou M.C. et al. The effects of chronic administration of indomethacin and misoprostol on renal function in cirrhotic patients with and without ascites. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995; 30(12): 1194—9.
27. Gentilini P., Romanelli R.G., La Villa G., Maggiore Q., Pesciullesi E., Cappelli G. et al. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology.* 1993; 104(2): 588—94.
28. Agasti A.K., Mahajan A.U., Phadke A.Y., Nathani P.J., Sawant P. Comparative randomized study on efficacy of losartan versus propranolol in lowering portal pressure in decompensated chronic liver disease. *J. Dig. Dis.* 2013; 14(5): 266—71.
29. Albillos A., Lledó J.L., Rossi I., Pérez-Páramo M., Tabuenca M.J., Bañares R. et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology.* 1995; 109(4): 1257—65.
30. Hampel H., Bynum G.D., Zamora E., El-Serag H.B. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96(7): 2206—10.
31. Fernández-Esparrach G., Guevara M., Sort P., Pardo A., Jiménez W., Ginès P. et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J. Hepatol.* 1997; 26(3): 614—20.
32. Salerno F., Guevara M., Bernardi M., Moreau R., Wong F., Angeli P. et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2010; 30(7): 937—47.
33. DeGottardi A., Thevenot 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.
34. Grabau C.M., Crago S.F., Hoff L.K., Simon J.A., Melton C.A., Ott B.J. et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology.* 2004; 40(2): 484—8.
35. Thomsen T.W., Shaffer R.W., White B., Setnik G.S. Videos in clinical medicine. Paracentesis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(19): e21.
36. Elsabaawy M.M., Abdelhamid S.R., Alsebaey A., Abdelsamee E., Obada M.A., Salman T.A. et al. The impact of paracentesis flow rate in patients with liver cirrhosis on the development of paracentesis induced circulatory dysfunction. *Clin. Mol. Hepatol.* 2015; 21(4): 365—71.
37. Sola-Vera J., Such J. Understanding the mechanisms of paracentesis-induced circulatory dysfunction. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 16(3): 295—8.
38. Bernardi M., Caraceni P., Navickis R.J, Wilkes M.M. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology.* 2012; 55(4): 1172—81.
39. Kim J.H. What we know about paracentesis induced circulatory dysfunction? *Clin. Mol. Hepatol.* 2015; 21(4): 349—51.
40. Garcia-Martinez R., Caraceni P., Bernardi M., Gines P., Arroyo V., Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology.* 2013; 58(5): 1836—46.
41. Martínez J., Albillos A. Treatment of refractory ascites. *Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 37(Suppl. 2): 68—73.
42. Solà E., Solé C., Ginès P. Management of uninfected and infected ascites in cirrhosis. *Liver Int.* 2016; 36(Suppl. 1): 109—15.
43. Yang Y.Y., Lin H.C., Lee W.P., Chu C.J., Lin M.W., Lee F.Y. et al. Association of the G-protein and α2-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.
44. Angeli P., Volpin R., Piovan D., Bortoluzzi A., Craighero R., Bottaro S. et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology.* 1998; 28(4): 937—43.
45. Guo T.T., Yang Y., Song Y., Ren Y., Liu Z.X., 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.
46. Møller S., Hansen E.F., Becker U., Brinch K., Henriksen J.H., Bendtsen F. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver.* 2000; 20(1): 51—9.
47. Krag A., Møller S., Henriksen J.H., Holstein-Rathlou N.H., Larsen F.S., Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2007; 46(6): 1863—71.
48. Kalambokis G., Economou M., Fotopoulos A., Bokharhii J.A., Katsaraki A., Tsianos E.V. Renal effects of treatment with diuretics, octreotide or both, in non-azotemic cirrhotic patients with ascites. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20(8): 1623—9.
49. Garbuzenko D.V. Aspects of pathogenetic pharmacotherapy for portal hypertension in liver cirrhosis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 88(2): 101—8. (in Russian)
50. Chirapongsathorn S., Valentin N., Alahdab F., Krittanawong C., Erwin P.J., Murad M.H. et al. 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.
51. Allegretti A.S., Ortiz G., Cui J., Wenger J., Bhan I., Chung R.T. et al. Changes in kidney function after transjugular intrahepatic portosystemic shunts versus large-volume paracentesic in Cirrhosis: A matched cohort analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 68(3): 381—91.
52. Thuluvath P.J., Bal J.S., Mitchell S., Lund G., Venbrux A. TIPS for management of refractory ascites: response and survival are both unpredictable. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48(3): 542—50.
53. Bercu Z.L., Fischman A.M., Kim E., Nowakowski F.S., Patel R.S., Schiano T.D. et al. TIPS for refractory ascites: A 6-Year single-center experience with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts. *Am. J. Roentgenol.* 2015; 204(3): 654—61.
54. Harrod-Kim P., Saad W.E., Waldman D. Predictors of early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for the treatment of refractory ascites. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006; 17(10): 1605—10.
55. Sanyal A.J. Pros and cons of TIPS for refractory ascites. *J. Hepatol.* 2005; 43(6): 924—5.
56. Bureau C., Métivier S., D'Amico M., Péron J.M., Otal P., Pagan J.C. et al. Serum bilirubin and platelet count: a simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS.*J. Hepatol.* 2011; 54(5): 901—7.
57. Taki Y., Kanazawa H., Narahara Y., Itokawa N., Kondo C., Fukuda T. et al. Predictive factors for improvement of ascites after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with refractory ascites. *Hepatol. Res.* 2014; 44(8): 871—7.
58. Salerno F., Merli M., Riggio O., Cazzaniga M., Valeriano V., Pozzi M. et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology.* 2004; 40(3): 629—35.
59. Kuntz E., Kuntz H-D. *Hepatology, principles and practice. History, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy.* 2nd ed. Springer-Verlag; 2006.
60. Ginès P., Arroyo V., Vargas V., Planas R., Casafont F., Panés J. et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(12): 829—35.
61. Bellot P., Welker M.W., Soriano G., von Schaewen 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.
62. Orloff M.J., Orloff M.S., Orloff S.L., Girard B. Experimental, clinical, and metabolic results of side-to-side portacaval shunt for intractable cirrhotic ascites. *J. Am. Coll. Surg.* 1997; 184(6): 557—70.

Поступила 28.09.16
Принята в печать 18.10.16