

# КОНСПЕКТ ВРАЧА

ВЫПУСК № 67 (1747)

## Диагностика

Начальным этапом диагностики (при первом обращении больного к врачу) являются уточнение жалоб пациента и общий осмотр больного. Благодаря высокой компенсаторной возможности клеток печени развитие ЦП может долгое время быть бессимптомным. Однако большинство больных циррозом жалуются на общее недомогание, слабость, потерю аппетита, снижение веса, кожный зуд, боли в суставах, выпадение лобковых волос, снижение либидо, нарушения менструального цикла. Часто присутствуют нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея, обесцвечивание каловых масс, непереносимость жирной пищи и алкоголя. Нередко у больных ЦП отмечается повышение температуры тела. Боли в правом подреберье являются классическим симптомом ЦП. Как правило, боли тупые, ноющие. Появление болей связано с растяжением капсулы печени, хорошо иннервированной блуждающим нервом. Увеличение размеров печени устанавливается при общем осмотре больного (Б.Шулутко, 1995).

Примерно в 20% случаев первым симптомом ЦП является рвота с кровавистым содержимым (в виде «кофейной гущи»). Появление кровавистой рвоты связано с кровотечением из расширенных вен пищевода, через которые кровь от внутренних венозных ветвей печени попадает в верхнюю полую вену. Также могут присутствовать кровотечения десен и кровоизлияния в кожу - признаки нарушения системы свёртываемости крови.

Нарушения со стороны нервной системы (энцефалопатия) представлены извращением цикла сна и бодрствования (бессонница ночью и сонливость днём), эмоциональной нестабильностью больных, нарушениями памяти и сознания. При декомпенсации ЦП может развиться печёночная кома.

При осмотре больного обращают внимание на состояние кожных покровов, ногтей, волос. Кожа больного ЦП (особенно при холестатическом циррозе) может быть желтушной (желтуха нарастает с прогрессией цирроза). Другие «кожные знаки» цирроза представлены телеангиэктазиями («сосудистые звёздочки») - небольшие пятнышки, расположенные обычно на коже верхней части туловища, состоящие из расширенных кровеносных сосудов, и ладонной эритемой (красная окраска ладоней). Появление этих кожных знаков обусловлено неспособностью печени инaktivировать женские половые гормоны, вызывающие расширение кровеносных сосудов. Волосы и ногти больного тонкие и ломкие - признак нарушения обмена витаминов и железа (А.Шелагуров, 1975).

При пальпации живота отмечают изменение размеров (уменьшение или увеличение) печени и её структуры. Поверхность печени становится бугристой, а консистенция - уплотнённой. Пальпация печени болезненна (В.Василенко, А.Гребенев, 1974).

Увеличение размеров селезёнки отмечается примерно в 50% случаев цирроза.

Декомпенсированный ЦП проявляется резким ухудшением состояния больного, максимальным развитием венозных коллатералей и появлением асцита. Декомпенсация функции печени приводит к развитию геморрагического синдрома и прогрессии энцефалопатии вплоть до печёночной комы.

В процессе сбора анамнестических данных (опрос больного) важно выяснить возможную причину развития цирроза (хронический алкоголизм, вирусный гепатит).

### Ультразвуковое исследование

УЗИ позволяет определить общие очертания и размеры печени, диаметр воротной вены и структуру тканей печени, наличие жидкости в брюшной полости. Также УЗИ используют для определения очагов злокачественного перерождения тканей печени. Особенно это важно при внутрипечёночной гемодинамике исследуют при помощи доплероэхографии.

Для выявления ЦП также проводится ультразвуковая эластография (С.Морозов, 2008).

### Радионуклидное исследование

При ЦП уменьшается способность печени захватывать и удерживать радиофармацевтические вещества. Пониженная концентрация радиоактивного элемента в печени спустя некоторое время после его введения снижает контрастность картины печени. Также выявляются нефункционирующие зоны, вообще не способные фиксировать радиофармацевтический препарат. Параллельно с уменьшением захвата радиофармацевтического препарата на уровне

печени увеличивается его захват на уровне селезёнки. На снимке определяется селезёнка увеличенных размеров. Осаждение радиофармацевтического препарата в костях таза и позвоночника является неблагоприятным признаком, говорящим о критическом снижении функции печени.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография помогает определить очаги ракового роста в поражённой циррозом печени. Под контролем ультразвука эти очаги могут быть пунктированы, а полученные материалы исследованы на предмет гистологической принадлежности. Как уже упоминалось выше, одним из осложнений ЦП является злокачественная трансформация клеток печени с развитием первичного рака печени (печёночно-клеточный рак). Как правило, определение в печени очага зло-

качественного роста при помощи одного из методов визуализации коррелирует с повышением содержания в крови особого белка альфа-фетопротина, который является маркером опухолевого роста (В.Ивашкин, 2002).

Наиболее информативным методом диагностики внутреннего кровотечения при ЦП является фиброгастродуоденоскопия, которая позволяет рассмотреть расширенные вены пищевода, кардиальной части желудка или определить другой источник кровотечения - ЯБ желудка или ДПК (А.Окороков, 2005).

### Электроэнцефалография

Наиболее информативным и объективным методом для изучения печёночной энцефалопатии при ЦП является электроэнцефалография. При печёночной энцефалопатии, сопровождающей ЦП, выявляется тотальное ухудшение электроэнцефалограммы: более чем у половины больных альфа-ритм не выявляется, нарастает тета-ритм, появляются дельта-волны. Значения отдельных электроэнцефалографических феноменов позволяют достоверно предсказать печёночную кому за 2 месяца до её развития. Электроэнцефалографические признаки энцефалопатии устанавливаются в 2 раза чаще, чем клинические, даже при исключительно целеустремлённом обследовании (А.Подворинский, 1981).

### Лабораторные методы исследования

Общий анализ крови в большинстве случаев выявляет анемию. Она может быть вызвана как нарушением кроветворения (недостаток железа, фолиевой кислоты), так и потерей крови во время внутренних кровотечений либо повышенным разрушением эритроцитов в селезёнке при гиперспленизме. Повышение числа лейкоцитов является признаком присоединения инфекции, снижение - признаком гиперспленизма. Снижение количества тромбоцитов возникает из-за осаждения большей части тромбоцитов в увеличенной селезёнке.

Биохимические исследования выявляют повышение уровня щелочной фосфатазы (норма 30-115 Ед/л), АсАТ и АлАТ (норма 5-35 Ед/л), а также прогрессивный рост концентрации билирубина в крови (нормосвязанный билирубин 0,1-0,3 мг/дл; свободный билирубин - 0,2-0,7 мг/дл). Параллельно отмечается снижение фракции альбуминов крови (белки, синтезируемые в печени) и повышение фракции глобулинов (С.Подымова, 1995).

Внутрипечёночный холестаз при ПБЦ - многофакторный процесс, приводящий к биохимическим нарушениям и повреждению субклеточных структур с изменением метаболизма ЖК и их трансмембранного транспорта, который осуществляется белками-переносчиками в синусоидальной и каналикулярной мембранах. Для ПБЦ характерны изменения многих биохимических показателей. В сыворотке крови пациентов выявляются увеличение активности ЩФ, ГГТП, повышенное содержание билирубина, ЖК, холестерина, фосфолипидов, меди, гамма-глобулинов, а также снижение уровня общего белка преимущественно за счёт фракции альбуминов. Кроме того, при ПБЦ - хроническом холестатическом заболевании печени аутоиммунного генеза - наблюдаются изменения различных иммун-

ных показателей (повышение содержания иммуноглобулинов класса М, появление и нарастание титра аутологических антител, иммунных комплексов и др.) (В.Решетняк, 2003; Е.Голованова, 2008).

### Повышение активности ЩФ, ГГТП

Изменение содержания холестерина и фосфолипидов в крови больных ПБЦ, видимо, связано с регургитацией билиарного холестерина и лецитина в кровотоки и их повышенным синтезом в печени. Основу биосинтеза фосфолипидов составляет ортофосфат, образование которого зависит от активности ЩФ, участвующей в гидролизе фосфомоноэфиров с образованием ортофосфата. При этом под влиянием 5'-НК осуществляется гидролиз рибонуклеотидов до рибонуклеозидов (аденозин, гуанозин, цимитидин, уридин) и ортофосфата. Активность лейцинаминопептидазы повышается, в частности, при повреждении эпителия желчных протоков. ЩФ активирует гидролиз глицерофосфата, глюкозо-1-фосфата и глюкозо-6-фосфата с образованием соответствующих углеводов и неорганического фосфата.

В период формирования заболевания активность аминотрансфераз сыворотки крови в отличие от ГГТП и ЩФ длительное время не превышает верхней границы нормы

шние уровня гамма-глобулинов, особенно IgM. При этом одновременно уменьшается количество альбумина в крови, что указывает на нарушение белково-синтетической функции гепатоцитов. Наиболее выраженные изменения этих биохимических показателей выявляют, как правило, на далеко зашедшей стадии с развитием цирроза (Ю.Шифф, М.Соррел, У.Мэддрей, 2012).

### Иммунологические признаки

Активность антител к антигенам различной специфичности (экзогенной и аутологичной природы) связана с различными классами иммуноглобулинов - А, D, E, G, M. При ПБЦ отмечается максимальное повышение концентрации IgM.

Появление антител класса IgM - самая ранняя ответная реакция иммунной системы на антиген. Содержание IgM при ПБЦ достигает в среднем  $6,27 \pm 0,66$  г/л. Образование иммунных комплексов больших размеров, активирующих систему комплемента, может приводить к деструкции эпителия желчных канальцев, образованию гранулём.

У пациентов с классическим течением ПБЦ в крови обнаруживаются антимитохондриальные антитела (АМА). В сыворотке крови больных ПБЦ АМА впервые были найдены J.G.Walker и соавт. В настоящее время они служат маркерами внутрипечёночного

# Цирроз печени

или увеличивается незначительно, что свидетельствует о сохранной проницаемости цитоплазматической мембраны гепатоцитов. В клинической практике наиболее распространено определение у пациентов с ПБЦ активности ЩФ и ГГТП (В.Решетняк, 2003).

### Гипербилирубинемия

В крови больных ПБЦ отмечается повышение уровня многих составных компонентов желчи. При этом конъюгация билирубина и ЖК в гепатоцитах остаётся сохранной, а процесс их экскреции нарушается. Содержание общего билирубина на стадии клинически выраженной симптоматики заболевания редко достигает очень высоких цифр. Конъюгированный билирубин может также определяться в моче. При этом уробилиноген экскретируется с мочой пропорционально количеству желчи, поступающей в ДПК.

Повышение уровня билирубина при ПБЦ происходит в основном за счёт конъюгированной фракции. Эти данные свидетельствуют о том, что развитие гипербилирубинемии у таких больных, скорее всего, вызвано рефлюксом желчи из просвета желчного капилляра или из гепатоцита в кровь. У пациентов с ПБЦ отмечаются выраженные индивидуальные колебания показателей билирубина. Однако в целом его содержание соответствует стадии заболевания и степени активности патологического процесса.

У больных ПБЦ при биохимическом исследовании сыворотки крови наряду с повышением уровня билирубина и ЖК выявляется повышенное содержание общих липидов, преимущественно за счёт холестерина и фосфолипидов, и, как следствие, образуются отложения холестерина и его производных в виде ксантомов и ксантелазмов. Уровень нейтральных липидов крови при холестазе практически не изменяется. Повышенное содержание холестерина и липидов при ПБЦ, очевидно, связано с нейтрализацией детергентного действия избыточных ЖК (В.Решетняк, 1996).

### Изменения в метаболизме меди

Как известно, печень играет важную роль в метаболизме меди за счёт образования в гепатоцитах комплексов белок - медь и экскреции её с желчью. В норме около 80% поступающей в организм меди экскретируется в желчь и выделяется с фекалиями.

При всех формах холестаза, в том числе при ПБЦ, происходит накопление меди в печени, иногда до уровня, встречающегося при болезни Вильсона. Содержание её может превысить более 25 мг на 100 г сухого веса ткани печени (при норме до 6 мг на 100 г). При этом отсутствуют клинические признаки токсического воздействия меди на организм человека, а также не выявляется кольцо Kayser - Fleischer. Это свидетельствует о том, что медь, накапливаемая в организме, не обладает токсическими свойствами, что, скорее всего, обусловлено связыванием её протеинами. При холестазе у пациентов с ПБЦ медь накапливается в гепатоцитах в нетоксической форме (В.Решетняк, 1996-2003).

### Снижение белково-синтетической функции

Содержание альбуминов и глобулинов в крови больных ПБЦ на ранних стадиях находится в пределах нормы. По мере прогрессирования заболевания наблюдается повы-

шление уровня гамма-глобулинов, особенно IgM. При этом одновременно уменьшается количество альбумина в крови, что указывает на нарушение белково-синтетической функции гепатоцитов. Наиболее выраженные изменения этих биохимических показателей выявляют, как правило, на далеко зашедшей стадии с развитием цирроза (Ю.Шифф, М.Соррел, У.Мэддрей, 2012).

Активность антител к антигенам различной специфичности (экзогенной и аутологичной природы) связана с различными классами иммуноглобулинов - А, D, E, G, M. При ПБЦ отмечается максимальное повышение концентрации IgM.

Появление антител класса IgM - самая ранняя ответная реакция иммунной системы на антиген. Содержание IgM при ПБЦ достигает в среднем  $6,27 \pm 0,66$  г/л. Образование иммунных комплексов больших размеров, активирующих систему комплемента, может приводить к деструкции эпителия желчных канальцев, образованию гранулём.

У пациентов с классическим течением ПБЦ в крови обнаруживаются антимитохондриальные антитела (АМА). В сыворотке крови больных ПБЦ АМА впервые были найдены J.G.Walker и соавт. В настоящее время они служат маркерами внутрипечёночного

холестаза. АМА не являются строго специфичными для ПБЦ. К их семейству относят 9 типов антител (M1 - M9). С помощью метода непрямой иммунофлюоресценции АМА выявляются у пациентов с лекарственным гепатитом, хроническим активным гепатитом, системной красной волчанкой, кардиомиопатией, сифилисом и другими заболеваниями (Л.Ильченко, Т.Царегородцева и соавт., 2004).

Высокочувствительными для ПБЦ являются АМА M2 к протеинам ПДГ-комплекса. Антигенные компоненты M2 локализируются на внутренней мембране митохондрий и выявляются с применением специфических антигенов.

С помощью иммуноблоттинга были идентифицированы 4 полипептида ПДГ (ПДГ-E2, ПДГ-E1α, ПДГ-E1β и протеин X). Они представляют собой семейство оксигеназных комплексов для 2-оксокислот, включая E2-единицу ПДГ, дегидрогеназный комплекс для 2-оксокислот с разветвлённой цепью, дегидрогеназный комплекс для кетоглутарата и дигидролипоамидный дегидрогеназ-связывающий белок. Помимо этого, между ними существует значительное сходство: они содержат липоевую кислоту, участвуют в окислительном фосфорилировании. Причём для метаболизма пирувата также необходима липоевая кислота.

Наиболее часто (95%) у пациентов с ПБЦ встречаются аутоантитела к антигенам ПДГ-E2. ПДГ-E2 представляет собой большую многомерную структуру, состоящую примерно из 60 элементов, связанных между собой. Её размеры превышают размер рибосомы.

Определение АМА прежде всего имеет диагностическое значение. Почти у половины больных ПБЦ обнаруживаются антинуклеарные антитела (АНА), относящиеся в основном к IgG. Нередко АНА выявляются у пациентов, не имеющих АМА. Прогноз у больных ПБЦ с высокой концентрацией АНА в крови наименее благоприятен.

Обнаружение этих антител важно в диагностическом и прогностическом плане. Выявление антител против антигенов оболочки ядра при наличии клинических признаков заболевания, но при отсутствии АМА позволяет подтвердить диагноз и свидетельствует о неблагоприятном течении ПБЦ (Л.Ильченко, Е.Голованова и соавт., 2004).

## Принципы терапии осложнений ЦП

### Печёночная энцефалопатия

Формы печёночной энцефалопатии (ПЭ) в зависимости от причин, которые привели к её развитию:

- энцефалопатия в результате острой печёночной недостаточности;
- портосистемное шунтирование в отсутствие ЦП;
- энцефалопатия у больных ЦП.

При хронических заболеваниях печени ПЭ проявляется в следующих формах:

- минимальная (ранее носившая название латентной);
- рецидивирующая;
- хроническая.

Хроническая рецидивирующая ПЭ чаще всего служит причиной госпитализации больных циррозом.



В 90% случаев в реализации очередного эпизода ПЭ участвуют триггерные факторы, такие как повышенное поступление белка (богатая белком диета, желудочно-кишечное кровотечение), повышенный катаболизм белка (дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гиперглобулемия). Санация кишечника необходима для удаления азотсодержащих субстанций. Эффективно применение высоких клизм, в качестве растворов предпочтительнее лактулоза (300 мл на 700 мл воды) (В.Ивашкин, М.Маевская, Е.Федосына, 2011).

**Диета.** У больных с любой стадией ПЭ целесообразно ограничение поступления белка с пищей. При латентной форме белок рекомендуется ограничить приблизительно до 40 г/сут (0,6 г/кг массы тела), на I-II стадии - до 30 г/сут (0,4 г/1 кг), на III-IV стадиях возможно перевод пациента на зондовое и парентеральное питание с содержанием белка около 20 г/сут. Белок в рационе больного ПЭ должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. После ликвидации признаков ПЭ суточное количество белка может быть увеличено до 80-100 г/сут (1-1,5 г/кг). Калорийность пищи (1800-2500 ккал/сут) обеспечивается адекватным поступлением жиров (70-140 г) и углеводов (280-325 г). Пища больного ЦП должна содержать также адекватные количества витаминов и микроэлементов, при нарушении всасывания витаминов показано их парентеральное введение.

Лактулоза - назначается 2-3 раза в сутки, дозировка индивидуальная. В качестве простого, но надёжного критерия эффективности препарата рассматривается увеличение частоты стула до 2-3 раз в сутки.

Рифаксимин - суточная доза 1200 мг, длительность курса - 1-2 недели.

Л-орнитин-L-аспартат - 20-30 г в сутки в течение 7-14 дней с последующим переходом на пероральный приём 9-18 г в сутки. Для достижения более быстрого и стойкого результата возможна комбинация внутривенного и перорального способов применения.

При побочном действии бензодиазепинов рекомендуется назначение антагониста бензодиазепиновых рецепторов - флумазенила (внутривенно струйно в дозе 0,2-0,3 мг, затем капельно 5 мг/ч, после улучшения состояния - пероральный приём 50 мг/сут).

В целях коррекции аминокислотного равновесия при ПЭ показано энтеральное или парентеральное применение препаратов аминокислот с разветвлённой боковой цепью для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов в головном мозгу. Рекомендуемая доза - 0,3 г/кг/сут.

Эффективность проведённой терапии определяется по обратному развитию клинической симптоматики (Г.Цодиков, П.Богомолов, 2003).

#### Асцит

При обращении к врачу пациенту с впервые выявленным асцитом обязательно проводят исследование асцитической жидкости - абдоминальный парацентез. Цель - выявить причины возникновения асцита, поэтому асцитическую жидкость направляют на биохимическое и цитологическое исследование (С.Подымова, 2005).

Больным с напряжённым асцитом для облегчения их состояния и уменьшения одышки выполняется лечебный объёмный парацентез. Исследуемая жидкость обычно прозрачна и имеет соломенный цвет, примесь крови наблюдается при злокачественном процессе в брюшной полости либо малом тазу, после недавно проведённого парацентеза или выполнения инвазивных процедур.

На основании полученных данных необходимо провести дифференциальную диагностику: если цирротическая этиология асцита доказана, достаточно, как правило, оценить содержание общего белка, альбумина, количество нейтрофилов в 1 мл жидкости и выполнить посев на стерильность.

Больным с 3-й степенью асцита проводят тотальный парацентез с назначением альбумина (8 г на каждый удалённый литр асцитической жидкости) для профилактики циркуляторных расстройств. Эта процедура безопасна, эффективна и обладает меньшим побочным действием, чем диуретическая терапия.

При эвакуации жидкости объёмом более 5 л предпочтительнее назначать альбумин, а не плазмозамещающие растворы (декстран, полиглюкин и др.). В дальнейшем ввиду задержки натрия у таких пациентов им назначают достаточно высокие дозы мочегонных препаратов в сочетании с бессолевой диетой.

Учитывая, что при приёме диуретических средств часто развивается портосистемная энцефалопатия в отсутствие других провоцирующих факторов, а также почечная недостаточность и электролитные нарушения (гипонатриемия, гипо-, гиперкалиемия), требуется ежедневный контроль уровня

сознания и биохимический анализ крови 1 раз в неделю.

У мужчин применение высоких доз спиронолактона приводит к развитию гинекомастии и эректильной дисфункции.

Мочегонная терапия считается адекватной при снижении массы тела на 1000 г в день у пациентов с асцитом и периферическими отёками и на 500 г в день при наличии лишь одного асцита.

Радикальный метод лечения ЦП, осложнённого резистентным (рефрактерным) асцитом, - пересадка печени (Ю.Шифф, М.Соррел, У.Мэддрей, 2012).

#### Инфицирование асцитической жидкости

Цирроз печени часто служит причиной вторичного иммунодефицита.

Спонтанный бактериальный перитонит - одно из характерных инфекционных осложнений ЦП: по данным литературы, его выявляют у 7-31% больных с асцитом (В.Ивашкин и соавт., 2011).

Спонтанный бактериальный перитонит характеризуется положительным результатом посева асцитической жидкости (обычно это мономикробная культура) с содержанием нейтрофилов в ней более 250 в 1 мм<sup>3</sup> и отсутствием интраабдоминального источника инфекции.

При мономикробном ненейтрофильном бактериальном асците в асцитической жидкости нейтрофилов содержится менее 250 в 1 мм<sup>3</sup>. Этот вариант встречается у больных с менее тяжёлым поражением печени. У 62% пациентов асцитическая жидкость самопроизвольно становится стерильной.

При культуroneгативном нейтрофильном асците посев асцитической жидкости не сопровождается бактериальным ростом, но число нейтрофилов в ней превышает 250 в 1 мм<sup>3</sup> при отсутствии интраабдоминального источника инфекции. В этом случае необходимо исключать другие причины нейтрофильного асцита - карциноматоз брюшины, панкреатит, туберкулёзный перитонит и др.

Вторичный бактериальный перитонит может быть заподозрен при выявлении в исследуемом материале полимикробной культуры в сочетании с нейтрофилами в количестве  $\geq 250$  в 1 мм<sup>3</sup>.

Полимикробный бактериальный асцит - ятрогенное состояние, вызванное повреждением кишечника во время выполнения парацентеза. Результат посева АЖ положительный, но полимикробный бактериальный асцит обычно не вызывает увеличения содержания нейтрофилов и разрешается самостоятельно. Таким больным целесообразно выполнить повторный парацентез через 6-12 ч для исключения вероятности развития вторичного перитонита.

Спонтанный бактериальный эмпиема плевры возникает у пациентов с гидротораксом в отсутствие пневмонии. Её характеристики, развитие и лечение те же, что при СБП.

Показаниями к экстренному диагностическому парацентезу при ЦП служат симптомы инфицирования асцитической жидкости (боль в животе, лихорадка, лейкоцитоз, появление или нарастание глубины энцефалопатии или выраженности почечной недостаточности), желудочно-кишечное кровотечение или гипотензия (Б.Шулутко, 2005).

Антибактериальная терапия назначается пациентам с собственно СБП, культуroneгативным нейтрофильным асцитом и мономикробным ненейтрофильным бактериальным асцитом с клиническими проявлениями инфекции. Препаратом выбора служит антибиотик из группы цефалоспоринов третьего поколения цефотаксим - применяется по 2 г каждые 8 ч в течение 5-7 дней (эффективен в 90% случаев). Из других препаратов этой группы используются цефтриаксон и цефоницид.

Альтернативный метод лечения - комбинация 1 г амоксицилина и 0,2 г клавулановой кислоты каждые 6 ч (положительный результат достигается у 85% больных). Применение офлоксацина по 400 мг 2 раза в день перорально у больных с неосложнённым течением СБП так же эффективно, как и цефотаксима внутривенно. Пациентам, получавшим с профилактической целью хинолоны, назначают цефотаксим.

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

Назначение альбумина в дозе 1,5 г/1 кг массы тела в 1-й день постановки диагноза и 1 г/кг в течение последующих 3 дней позволяет снизить летальность, обусловленную развитием острой почечной недостаточности, с 30 до 10%. К другим факторам, связанным с повышением летальности у пациентов с СБП, относятся: наличие почечной недостаточности до эпизода СБП, пожилой возраст, положительный результат посева асцитической жидкости и высокий уровень билирубина.

Поскольку повторные эпизоды СБП отмечаются у 70% больных и служат основной причиной смертельных исходов, такие пациенты должны быть включены в лист ожидания трансплантации печени. Им показано проведение профилактики инфицирования асцитической жидкости препаратами группы фторхинолонов (норфлоксацин, цiproфлоксацин) постоянно, до исчезновения асцита или пересадки печени. Профилактика антибактериальными препаратами осуществляется и в случае кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта независимо от наличия или отсутствия асцита.

Препаратом выбора у этих пациентов считается норфлоксацин в дозе 400 мг 2 раза в сутки per os или через назогастральный зонд в течение минимум 7 дней. Перед началом профилактического курса необходимо исключить наличие СБП или другой инфекции (Е.Винницкая, 2007).

#### Гепаторенальный синдром

Критерии постановки диагноза гепаторенального синдрома у больных ЦП представлены Международным обществом по изучению асцита (F.Salerno, A.Gerbes, P.Gines et al., 2007). К ним относятся:

- цирроз печени с асцитом;
- креатинин сыворотки крови выше 1,5 мг/дл (>133 ммоль/л);
- отсутствие снижения уровня сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл (133 ммоль/л) после 2-дневной отмены диуретической терапии и введения жидкости с албумином (рекомендуемая доза альбумина 1 г/кг в сутки до максимальной дозы 100 г/сут);
- отсутствие других причин для развития почечной недостаточности (шок, сепсис, уменьшение объёма циркулирующей плазмы, использование нефротоксичных лекарств);
- исключены паренхиматозные заболевания почек при наличии протеинурии (> 500 мг/сут), микрогематурии (> 50 эритроцитов в поле зрения) и/или изменений почек при ультрасонографии.

Лечение больных с ГРС проводится на фоне продолжающейся терапии печёночной недостаточности.

При необходимости выполняется парацентез с последующим введением альбумина, однако лучшим методом, несомненно, служит пересадка печени (Ю.Шифф и соавт., 2012).

Из фармакологических средств препаратами выбора считаются системные вазоконстрикторы и плазмозаменители. Альбумин назначается по 1 г/кг в первый день, затем 20-40 г/день, мидодрин - перорально в дозе 2,5-7,5 мг (максимальная 12,5 мг) 2 раза в день в комбинации с подкожным введением октреотида 100 мг 2 раза в день (максимальная доза 200 мг).

Вместе с альбумином может применяться также норадrenalин 0,5-3 мг/ч внутривенно через инфузоматор либо дофамин 100 мг за 12 ч (при отсутствии за указанное время увеличения диуреза введение дофамина прекращают).

Длительность лечения 1-2 недели, цель - снижение уровня сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл. В ходе терапии необходимо контролировать гемодинамические показатели (пульс, артериальное давление) (С.Маммаев, 2005).

Для профилактики гепаторенального синдрома при СБП назначают альбумин в дозе 1,5 г/1 кг массы тела внутривенно в день постановки диагноза, а через 48 ч - 1 г/кг. Введённый альбумин снижает частоту развития ГРС у таких пациентов с 30 до 10% и соответственно улучшает показатели выживаемости (В.Ивашкин и соавт., 2011).

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

При небольшом по объёму кровотечении из варикозных вен пищевода и стабильных показателях гемодинамики целесообразно проведение эндоскопической склерозирующей терапии.

Паравазальное или интравазальное введение склерозантов (полидоканола или этоксисклерола) способствует остановке кровотечения более чем у 70% больных.

В случае массивного кровотечения, когда проведение склерозирующей терапии невозможно из-за плохой видимости, прибегают к баллонной тампонаде варикозных узлов пищевода с помощью или зонда Сенгштейна - Блейкмора, или (при локализации варикозных вен в фундальном отделе желудка) зонда Линтона - Нахласса. Зонд устанавливают на срок не более 12-24 часов. У некоторых пациентов после его удаления кровотечение может возобновиться.

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

Суммировать рекомендации по лечению острых варикозных кровотечений можно следующим образом.

Лучше всего использовать комбинацию вазоактивных препаратов (как можно раньше, желательнее ещё во время транспортировки в клинику) и эндоскопические процедуры.

Возможно применение октреотида, вазопрессина в комбинации с нитроглицерином. Вазопрессин вначале вводят внутривенно (в течение 20 минут) в дозе 20 ЕД на 100 мл 5%-ного раствора глюкозы, после чего переходят на медленное вливание, вводя препарат в течение 4-24 часов со скоростью 20 ЕД/ч до полной остановки кровотечения. Сочетание с глицерил-тринитратом позволяет уменьшить выраженность системных побочных проявлений вазопрессина. Октреотид вводится болюсно в дозе 25-50 мкг, затем путём длительной инфузии 25-50 мкг/ч. Лекарственное лечение может продолжаться до 2-5 дней.

Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен либо склеротерапия - тактика выбора при острых кровотечениях из вен пищевода. В случае кровотечения из варикозно расширенных вен желудка лучше использовать эндоскопическую обтурацию тканевым адгезивом.

Эндоскопическое исследование (и лечение) должно быть выполнено в течение 12 часов от начала кровотечения.

Всем пациентам необходимо профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия.

Первичная профилактика кровотечений проводится у больных ЦП классов А и В по Чайлд-Пью при варикозно расширенных венах малой степени и/или при портальной гипертензионной гастропатии. Для этого используются неселективные (b-адреноблокаторы (пропранолол, надолол, тимолол), которые позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30-40%.

Препараты назначают в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25%, или при его исходно низкой величине - до 55 ударов в минуту. Дозы пропранолола колеблются от 80 мг/сут внутрь (начальная) до 320 мг/сут (максимальная).

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

С целью профилактики кровотечения при варикозном расширении вен пищевода средней и большой степени показано их эндоскопическое лигирование.

Вторичная профилактика должна начинаться как можно скорее, так как первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения у больных ЦП в 60% случаев сопровождается его рецидивом. Пациентам без первичной профилактики назначают b-блокаторы либо проводится эндоскопическое лигирование или рекомендуется комбинировать оба метода. Больные, получавшие b-блокаторы, подвергаются эндоскопическому лигированию ВРВ с 6-х суток от момента первого кровотечения (Б.Шулутко, 2005; В.Ивашкин и соавт., 2011).

#### Дилуционная гипонатриемия

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

- снижение уровня сывороточного натрия < 130 ммоль/л;
- увеличение внеклеточного объёма жидкости;
- наличие асцита и/или периферических отёков.

Данная патология встречается в среднем у трети (30-35%) госпитальных пациентов с циррозом печени и асцитом. Гипонатриемия разведения следует отличать от истинной гипонатриемии, которая развивается при уменьшении объёма циркулирующей плазмы вследствие передозировки диуретических препаратов у больных без асцита и отёков.

Предрасполагающими факторами к развитию дилуционной гипонатриемии считаются приём нестероидных противовоспалительных препаратов и выполнение объёмного парацентеза без последующего введения плазмозамещающих растворов. У больных ЦП она развивается, как правило, в течение нескольких дней - недель, хотя возможны и острые состояния. У большинства пациентов уровень натрия сыворотки крови колеблется от 125 до 130 ммоль/л, однако у части больных этот показатель может снижаться до 110-125 ммоль/л.

Для лечения дилуционной гипонатриемии рекомендуются: ограничение введения жидкости до 1 л в сутки, бессолевая диета, отмена диуретических препаратов (уровень Na ниже 125 ммоль/л).

В некоторых случаях, определяемых индивидуально в зависимости от состояния пациента, необходима коррекция гипонатриемии (В.Ивашкин и соавт., 2011).

**Валерий МАКСИМОВ,**  
профессор.

Москва.