

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

# **Циррозы печени**

**Учебное пособие**

**УФА**

**2016**

УДК 616.36-004 (075.8)  
ББК 54.135.1, 40я7  
Ц 71

Рецензенты:

Зав. кафедрой госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России д.м.н., профессор Л.И.Дворецкий

Д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России  
А.О. Буеверов

Зав.кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО Пермская медицинская академия  
Минздрава России, д.м.н., профессор Туев А.В.

**Ц 71      Циррозы печени:** уч. пособие / Д.Х. Калимуллина [и др.] ; под общ. ред. А.Б. Бакирова – Уфа: Вагант, 2016. - 83 с.

Составители:

Бакиров А.Б., Калимуллина Д.Х., Аллабердина Д.У., Бакиров Б.А., Нартайлаков М.А., Ахметзянова Э.Х., Мингазетдинова Л.Н., Сафуанова Г.Ш., Фаизова Л.П., Гимаева З.Ф., Гайнитдинова В.В., Латыпова Г.А., Гусманова Г.Т.

Учебное пособие подготовлено в соответствии с Федеральным законом от 29.12.2012 №273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации», с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования по специальности 31.08.28 Гастроэнтерология, с учебными планами и основной профессиональной образовательной программой высшего образования - программой подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.28 Гастроэнтерология.

В учебном пособии на основе доказательной медицины представлены современные данные по эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, лечению и профилактике циррозов печени с учетом российских и международных стандартов и рекомендаций.

Пособие иллюстрировано схемами, рисунками, таблицами, облегчающими усвоение учебного материала, оснащено тестовыми заданиями и ситуационными задачами с эталонами ответов.

Учебное пособие предназначено ординаторов, обучающихся по специальности «Гастроэнтерология».

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

**УДК 616.36-004 (075.8)**

**ББК 54.135.1, 40я7**

© Бакиров А.Б., Калимуллина Д.Х., Аллабердина Д.У. и др., 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
Современные сведения о циррозах печени.....	6
Диагностика циррозов печени.....	9
Классификация циррозов печени.....	14
Формулировка диагноза.....	15
Клиническая картина заболевания и лечение основных синдромов.....	17
Асцит.....	20
Гепаторенальный синдром.....	40
Спонтанный бактериальный перитонит.....	42
Печеночная энцефалопатия.....	47
Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода.....	50
Гепатопульмонарный синдром.....	67
Остеопороз.....	67
Зуд.....	68
Прогноз.....	70
Тестовые задания и ситуационные задачи.....	71
Эталоны ответов к тестовым заданиям и ситуационным задачам.....	78
Рекомендуемая литература.....	81

## ВВЕДЕНИЕ

Хронические воспалительные заболевания печени привлекают все большее внимание врачей различных специальностей. Это связано как с высокой распространенностью хронических гепатитов, а цирроз является заключительной стадией гепатитов, так и высокой смертностью. Социально-экономическая значимость заболевания определяется также и частой распространенностью циррозов печени среди лиц трудоспособного возраста. Кроме того, лечение циррозов печени представляет собой сложную задачу, выполнение которой требует больших материальных затрат. Лечебная тактика при циррозе печени (ЦП) состоит из лечения основного заболевания, приведшего к его развитию (противовирусные препараты назначают лишь при наличии в крови маркеров активной репликации вирусов; иммуносупрессия при аутоиммунных процессах, Д-пеницилламин при болезни Вильсона-Коновалова, хелатная терапия при гемохроматозе и т.д.), и терапии, направленной на устранение осложнений. В случаях неэффективности этих методов и прогрессировании заболевания показана трансплантация печени.

В последнее годы участилось развитие рака печени на фоне цирроза печени. Так, вирусный гепатит выявляется в анамнезе у 28,6% больных гепатоцеллюлярной карциномой, алкоголизм – у 14,4%, лекарственный гепатит – у 2,8%, заболевание желчного пузыря и желчных ходов – у 5,6%, этиологические факторы остались неизвестны у 48% больных циррозом-раком.

Для обучающегося ординатора представляются затруднительными правильная трактовка диагноза и выбор необходимой терапии. В данном учебном пособии систематизированы современные сведения о патогенезе развития всех ведущих синдромов при циррозах печени, а также алгоритмы выбора терапии в отдельных клинических ситуациях, что позволяет врачу быстро и эффективно оказывать помощь при данном заболевании и его осложнениях.

В учебном пособии на основе доказательной медицины представлены новейшие обобщенные теоретические и практические данные по эпидемиологии, патогенезу, классификации, клиническим проявлениям, лечению и профилактике циррозов печени с учетом российских и международных стандартов и

рекомендаций.

Представленное издание подготовлено в соответствии с основной профессиональной образовательной программой высшего образования - программой подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.28 Гастроэнтерология. Учебное пособие направлено на совершенствование следующих профессиональных компетенций: готовности к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения за здоровыми и хроническими больными (ПК-2); готовности к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (ПК-5); готовности к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании гастроэнтерологической медицинской помощи (ПК-6). Усвоению материала будет способствовать предложенный комплекс тестовых заданий и ситуационных задач.

## СОВРЕМЕННЫЕ СВЕДЕНИЯ О ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени — патологическое состояние, характеризующееся диффузным разрастанием соединительнотканых волокон с образованием фиброзных септ, узлов гиперрегенерации печеночной ткани, состоящих из функционально незрелых гепатоцитов, что приводит к изменению архитектоники органа и развитию псевдодолек (рис.1).

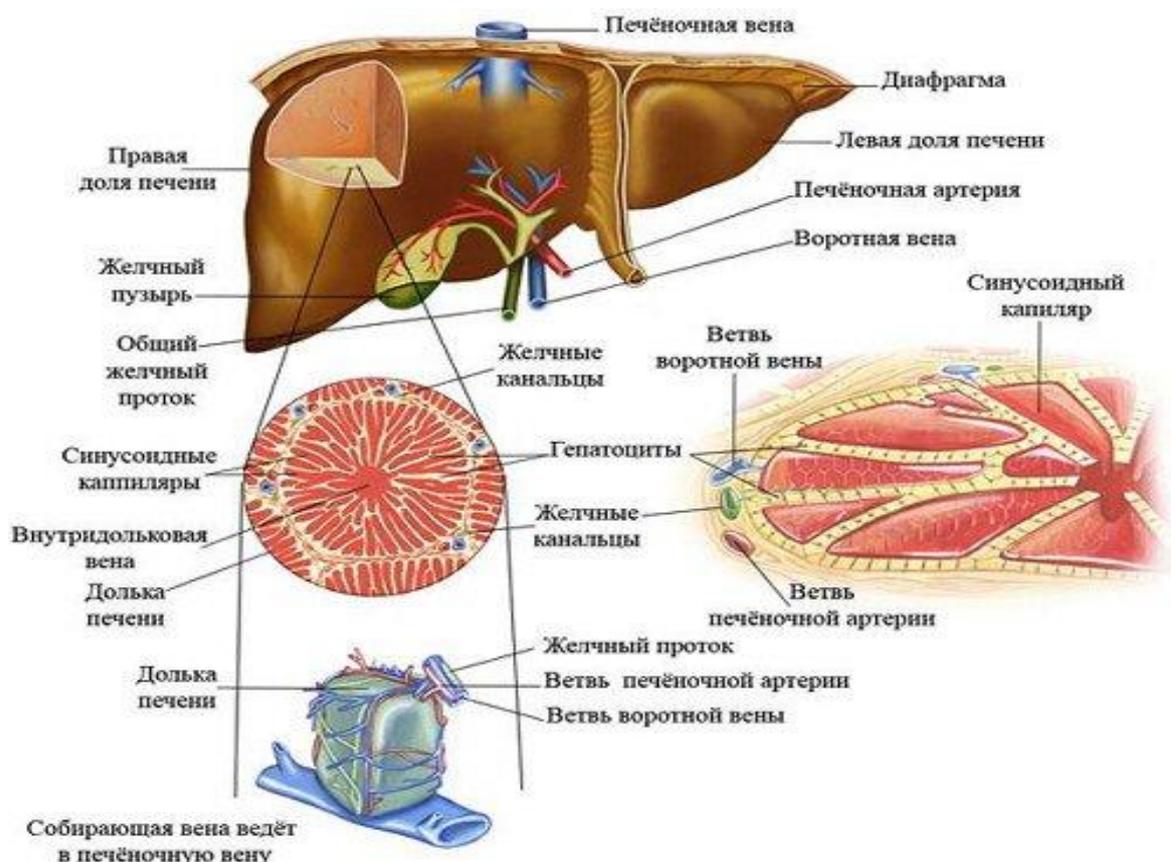


Рис. 1. Схема строения печени

Цирроз печени соответствует следующей стадии морфогенеза хронического гепатита, основным отличием цирроза от хронического гепатита является развитие диффузного воспалительного процесса с высокой фибропластической активностью и фиброзированием печени. По данным литературы, более половины всех случаев цирроза печени в Европе, а также в странах бывшего СНГ связаны с употреблением алкоголя. Однако у четверти этих больных имеются указания на перенесенный в анамнезе гепатит. Наряду с алкоголем, вирусными гепатитами В, С, Д (роль вирусов

TTV- и SEN в патологии печени изучается) в этиологии циррозов также имеют значение метаболические нарушения (гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова, дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина, болезни накопления), заболевания сосудов (синдром Бадда–Киари), иммунологические факторы (аутоиммунный гепатит) и лекарственные препараты. Несмотря на большие диагностические возможности, даже в странах Западной Европы и США в 20% случаев этиология циррозов печени остается невыясненной (криптогенный цирроз).

Патоморфологические механизмы поражения печеночной ткани при циррозе, независимо от этиологии, сходны. Прежде всего, это образование мостовидных и ступенчатых некрозов в паренхиме, которые извращают нормальную регенерацию печени, так как вместо погибших гепатоцитов развивается соединительная ткань, которая рассекает дольку на несколько неправильных частей — ложных долек. Вновь образованные соединительнотканые септы содержат сосуды, идущие от воротной вены к центральной, что приводит к шунтированию крови в обход гепатоцитов. Это создает условия для их замещения в дальнейшем соединительной тканью (фиброз), рис.2.

При циррозах печени могут наблюдаться все разновидности фиброза (перигепатоцеллюлярный, центрлобулярный, порталный и перипортальный, мультилобулярный, мостовидный, перивенулярный и др.), причем преобладание того или другого вида фиброза в некоторой степени зависит от этиологического фактора, его вызвавшего. Например, для алкогольного поражения печени характерным является перивенулярный фиброз. Однако необходимо понимать, что сам по себе фиброз печени не является признаком цирроза. Цирроз — это диффузный процесс с сочетанием фиброза, узелковой трансформации паренхимы и фиброзных септ, соединяющих порталную систему с системой печеночных вен.

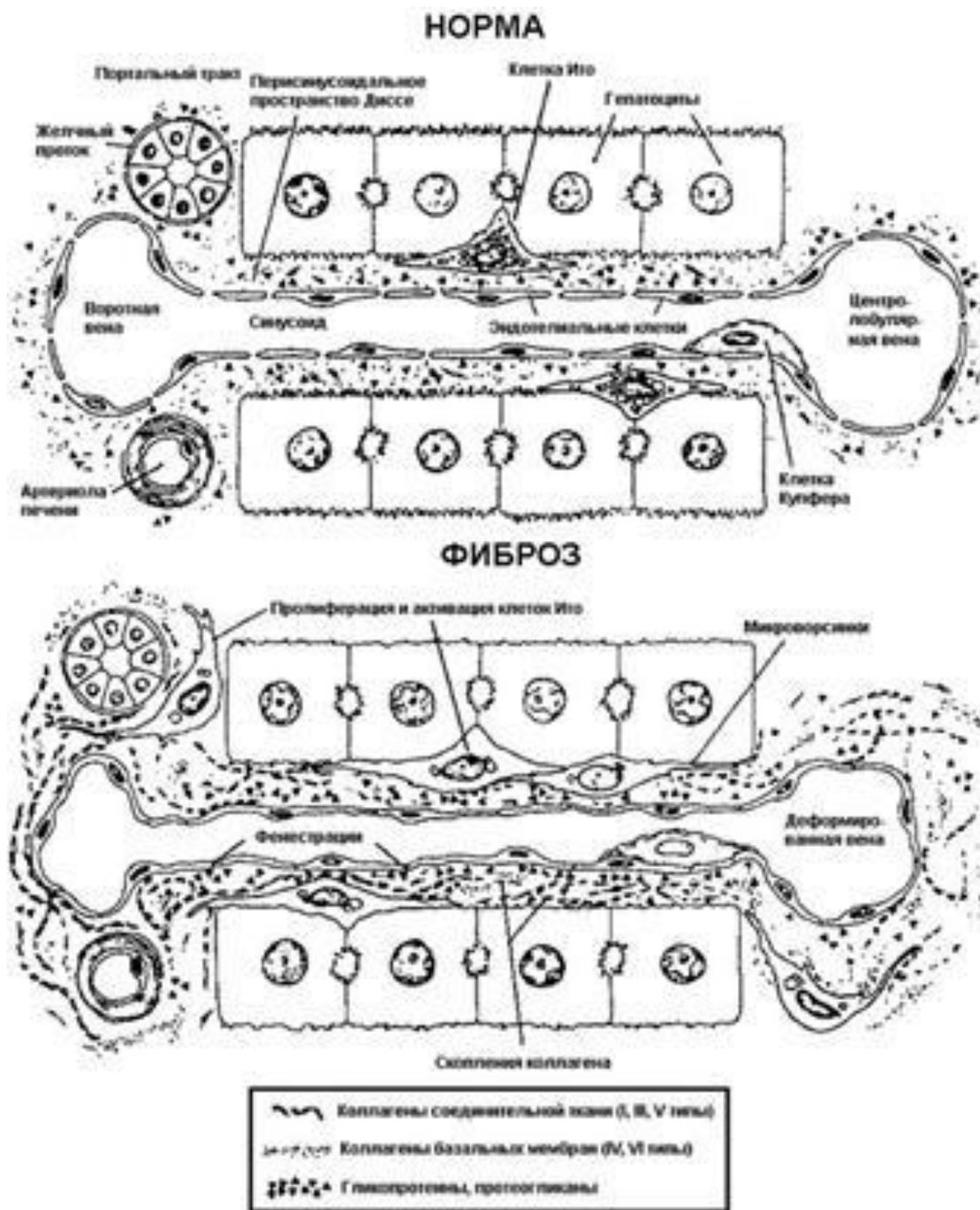


Рис.2. Схема фиброза печени

Различают мелкоузелковый цирроз (размер узлов до 3 мм) и крупноузловой (от 3 мм до 5 см) (рис.3). Возможно сочетание двух типов узлов, что соответствует развитию смешанного микромакронодулярного цирроза печени.



Рис.3. Макроскопическая картина здоровой и цирротически измененной печени

### **Диагностика циррозов печени**

Клинические проявления цирроза чрезвычайно разнообразны и, в зависимости от особенностей патологического процесса в печени и распространенности фиброза, варьируют от полного отсутствия симптомов до проявлений печеночной недостаточности. Основные жалобы, симптомы проявления цирроза печени обусловлены печеночно-клеточной недостаточностью, синдромом портальной гипертензии и ее осложнениями, а также системными поражениями, связанными с действием этиологического фактора, иммунологических и метаболических расстройств.

Цирроз может длительное время протекать бессимптомно, скрытно или с минимальными и нетипичными проявлениями. Период развернутой клинической картины многообразен по своей симптоматике и отражает вовлечение в патологический процесс почти всех систем организма. Наиболее часто больных беспокоят такие общие симптомы, как слабость, пониженная трудоспособность, неприятные ощущения в животе, диспепсические расстройства. Большинство

пациентов отмечает чувство тяжести или боль в животе (преимущественно в правом подреберье), импотенцию, зуд кожи, нарушения менструального цикла у женщин.

Часто обнаруживаются внешние симптомы цирроза: пальмарная или плантарная эритема, сосудистые «звездочки», скудный волосяной покров в подмышечной области и на лобке, белые ногти, гинекомастия у мужчин. Данные изменения объясняются появлением признаков гиперэстрогемии на фоне печеночно–клеточной недостаточности. Характерно похудание за счет уменьшения мышечной массы. Желтуха, асцит, периферические отеки (прежде всего, отеки нижних конечностей), венозные коллатерали на передней брюшной стенке развиваются в более поздние сроки.

Прикладывание ладони к боковой поверхности живота позволяет ощутить толчки (симптом флюктуации) при постукивании пальцами по противоположной стенке живота.

В половине случаев за счет продолжающегося некроза гепатоцитов развивается субфебрильная лихорадка. Повышение температуры связано с развитием спонтанного бактериального перитонита, который является тяжелым, угрожающим жизни осложнением асцита, приводящим к смерти в 30-50% случаев. Спонтанный бактериальный перитонит может манифестировать признаками септического шока, тошноты, рвоты и пареза кишечника. Нередко, особенно при алкогольном циррозе, наблюдаются инфекционные осложнения – пневмония, спонтанный перитонит при асците, сепсис.

В начальной стадии отмечается равномерное умеренное увеличение обеих долей печени, в последующем часто преобладает увеличение левой доли, край заострен. У трети больных пальпируется узловатая поверхность органа. В терминальной стадии болезни возможно уменьшение размеров печени и спленомегалия. Гепатолиенальный синдром часто сопровождается гиперспленизмом, характеризующимся снижением в крови форменных элементов крови (лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией) и увеличением клеточных элементов в костном мозге. При циррозах печени работают два механизма развития тромбоцитопении: миелосупрессия из-за вирусов гепатита или токсического воздействия алкоголя на

костный мозг и наличие антител против тромбоцитов. Возможно, существуют другие механизмы тромбоцитопении.

Портальная гипертензионная гастропатия (ПГГ), варикозное расширение вен желудка и пищевода (ВРВП), сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE-синдром – gastric antral vascular ectasia syndrome) – важнейшие причины, приводящие к развитию кровотечений при различных заболеваниях печени, – встречаются почти в трети случаев нарушения кровообращения в портальной системе. У более половины пациентов с циррозом печени обнаруживается ВРВП, ежегодно варикоз развивается еще у одной пятой части пациентов. После купирования первого эпизода кровотечения консервативными методами в течение последующих 6 месяцев в более чем половине случаев развивается рецидив. Кровотечения развиваются только у половины больных с варикозом, но сопровождаются высокой частотой смертельных исходов: смертность от кровотечений из ВРВП достигает до 30-50%. Выявление варикозно-расширенных вен пищевода является простым и доступным методом прогнозирования развития смертельного исхода в ближайшее время.

Наличие ПГГ является предиктором будущего кровотечения из пищеводных варикозов. Облитерация пищеводных варикозов может увеличивать частоту ПГГ. Кроме вышеописанных осложнений, связанных с гепатоцеллюлярной недостаточностью и портальной гипертензией, наиболее тяжелыми осложнениями цирроза печени являются печеночная энцефалопатия, тромбоз в системе воротной вены, гепаторенальный синдром, асцит, формирование рака печени.

Печеночная энцефалопатия - одно из серьезных осложнений заболеваний печени в конечной стадии, значительно снижает качество жизни пациентов и ложится тяжелым экономическим бременем. Частота выявления клинически манифестной печеночной энцефалопатии при циррозе печени различной этиологии составляет около 30-45%. Печеночная энцефалопатия приводит к существенному ограничению ежедневной активности больных, нарушению когнитивных и тонких двигательных функций.

Асцит – одна из сложных проблем мировой гастроэнтерологии. Выраженность асцита включена в систему стадирования по Чайлд – Пью, это также важный фактор прогноза. Медиана выживаемости больных циррозом печени с асцитом – 2 года. Лечение асцита, как правило, комбинированное, проводится согласно международным рекомендациям, с включением мочегонных препаратов, белковых средств и контролем микроэлементного статуса. В патогенезе гепаторенального синдрома (ГРС), помимо известной ранее периферической вазодилатации, рассматривается роль сердечной и надпочечниковой недостаточности. У больных с ГРС не наблюдается адекватного усиления активности ренин - ангиотензин - альдостероновой системы и симпатической нервной системы, что связано с развитием при ЦП специфической кардиомиопатии. В развитии надпочечниковой недостаточности при ГРС играют роль присоединение тяжелой бактериальной инфекции, активация медиаторов воспалительного ответа и усиление действия эндогенных вазоконстрикторов.

Очевидно, что клиническая картина цирроза печени зависит как от этиологии процесса, так и стадии заболевания. Однако в стадии развившегося цирроза печени, как далеко зашедшей стадии диффузного заболевания печени, чаще всего имеет значение выявление общих синдромов, картина которых очень схожа и мало зависит от этиологии процесса (печеночно-клеточная недостаточность, портальная гипертензия, асцит, гепатопульмонарный синдром и другие). Поэтому весьма важным является выявление общих признаков, характерных для цирроза печени любой этиологии. Особое место в этой ситуации принадлежит дополнительным методам исследования.

Одним из основных методов инструментальной диагностики циррозов печени является ультразвуковое исследование. Для цирроза печени достаточно типичны ультразвуковые признаки портальной гипертензии.

Цирроз печени возможно диагностировать на основании исследования в режиме серой шкалы при визуализации печени с неоднородной структурой паренхимы и неровным бугристым контуром (см. рис.4), принимая во внимания

сопутствующие признаки портальной гипертензии (асцит, расширение вен воротной системы, спленомегалию).

При отсутствии целостной ультразвуковой картины, характерной для цирроза, применение доплеровских методик позволяет получить дополнительную информацию, которая в ряде случаев определяет заключение протокола исследования. Используя ЦДК можно выявить кровоток в круглой связке печени при реканализации параумбиликальной вены (см.рис.5), а также визуализировать другие порто-системные коллатерали (диафрагмальные, спленоренальные и спленогастральные, коллатерали в стенке желчного пузыря и т.д.).

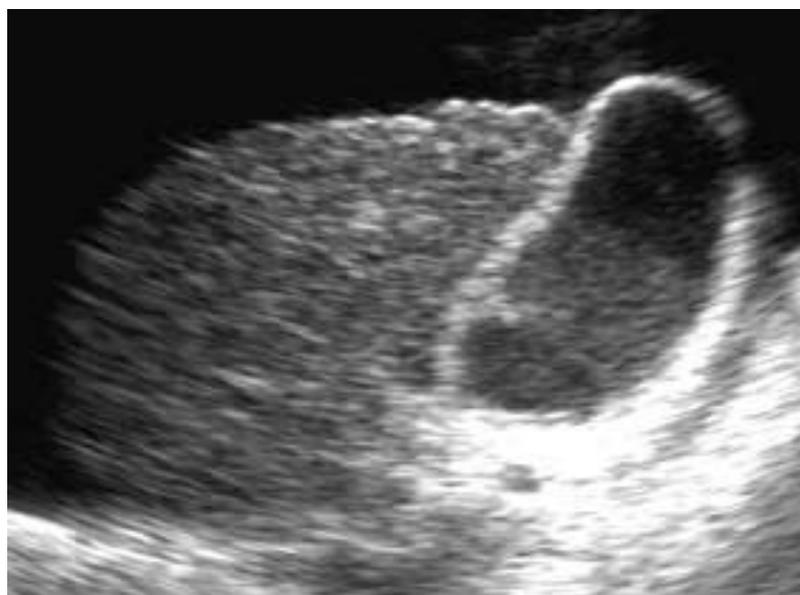


Рис. 4. Ультразвуковая картина цирроза печени

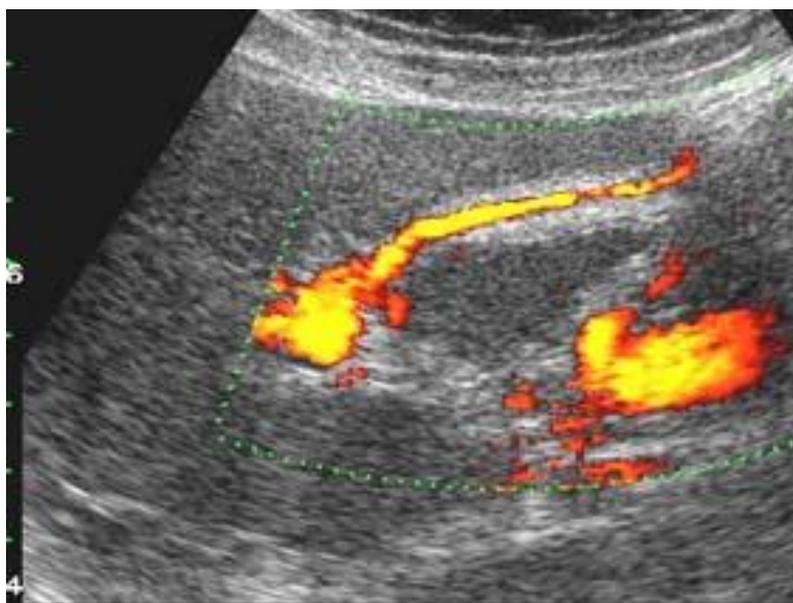


Рис. 5. Узи картина цирроза печени в режиме ЦДК.

С помощью ЦДК можно определить направление кровотока в венах воротной системы: у ряда больных циррозом печени в ветвях воротной вены отмечается обратный (гепатофугальный) кровоток (см.рис.6), который является неблагоприятным предсказательным признаком и регистрируется обычно у декомпенсированных больных циррозом печени с функциональным классом В или С по классификации Чайлд-Пью.

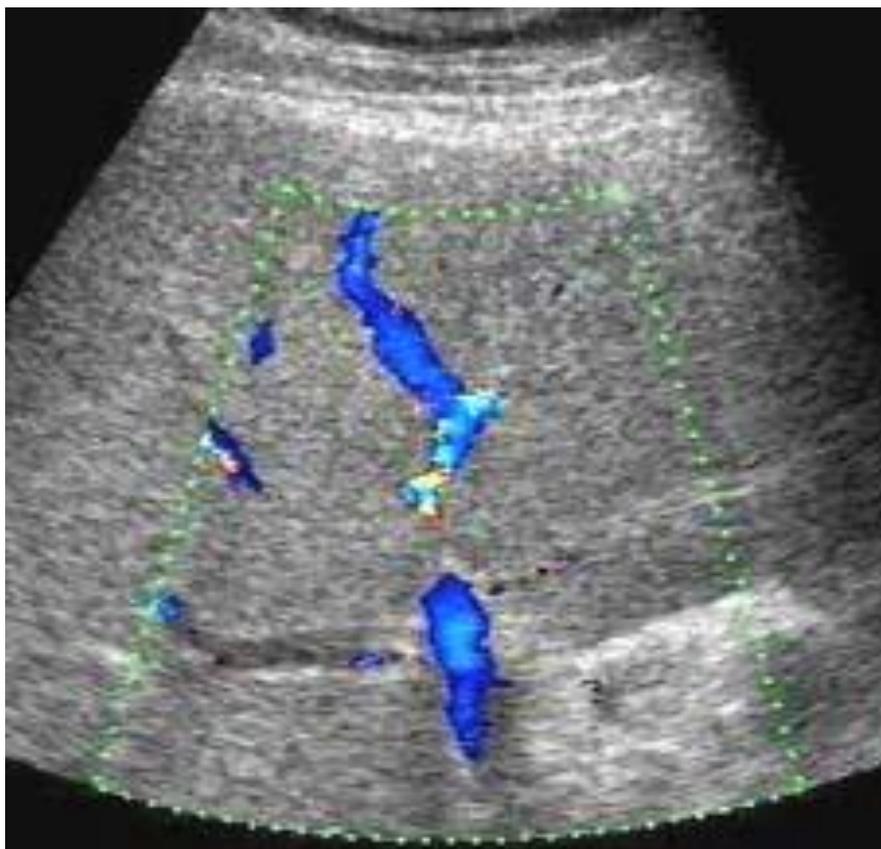


Рис.6. Ультразвуковое доплеровское сканирование сосудов печени

При исследовании сосудов печени в режиме импульсно-волнового доплера при циррозе печени могут отмечаться: снижение линейной скорости воротного кровотока менее 14-15 см/сек, монофазный кровоток в печеночных венах, повышение RI печеночной артерии более 0,72-0,74.

При циррозе печени нарушаются все ее функции, что влечет за собой развитие многочисленных патологических синдромов с изменением соответствующих лабораторных показателей (табл.1). Трактовка этих изменений сложна, необходимо

учесть не только нарушение синтетической функции печени, но и цитолиз и уменьшение количества сохранившихся гепатоцитов.

Таблица 1

Клиническая трактовка лабораторных показателей при циррозе печени

Лабораторный показатель	Уровни в крови	Клиническая интерпретация
Билирубин общий и конъюгированный	↑	Некрозы гепатоцитов, холестаза
АЛТ и АСТ	↑	Некрозы гепатоцитов
АЛТ и АСТ	N	Уменьшение количества гепатоцитов, не исключается наличие некрозов
ЩФ, ГГТП, холестерин	↑	Холестаза на уровне внутри и внепеченочных желчных протоков
ЩФ, ГГТП, холестерин	↑ ↓ или N	Холестаза в сочетании с паренхиматозными поражениями печени
ГГТП	↑	Гепатоцеллюлярный холестаза. Токсические поражения печени
Альбумины, протромбиновый индекс	↓	Гепатоцеллюлярная недостаточность
Гамма-глобулины	↑	Иммунные (аутоиммунные) нарушения
Сывороточное железо, ферритин	↑	Некрозы гепатоцитов (гемохроматоз, вторичное накопление железа в печени)

**Классификация циррозов печени**

Для определения стадии цирроза печени используют критерии Чайлд–Пью (табл. 2). По сумме показателей выделяют 3 стадии заболевания: первая (класс А, компенсированный) — 5–6 баллов, вторая (класс В, субкомпенсированный) — 7–9 баллов, третья (класс С, декомпенсированный) — более 9 баллов.

Таблица 2

Классификационные признаки цирроза печени по Чайлд-Пью

Признаки	Баллы		
	1	2	3
Протромбиновое время, сек	1-4	>4-6	>6
Билирубин, мкмоль/л	<34	34-51	>51
Альбумин, г/л	>35	35-28	<28
Асцит	Нет	Мягкий	Напряженный
Энцефалопатия	Нет	Стадия 1-2	Стадия 3-4

Из осложнений цирроза печени выделяют: отечно-асцитический синдром, спонтанный бактериальный перитонит, печеночную энцефалопатию, печеночно-клеточную недостаточность, гепатопульмонарный синдром, гепаторенальный синдром, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, цирроз-рак печени.

### **Формулировка диагноза**

При оформлении диагноза учитываются этиология заболевания, класс по Чайлд-Пью, перечисляются все основные осложнения, а также хирургические вмешательства.

Примерная формулировка диагноза:

Цирроз печени, вирусной С этиологии, класс С по Чайлд-Пью (11 баллов).

Печеночно-клеточная недостаточность: желтуха, гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, ДВС синдром в фазе гипокоагуляции.

Портальная гипертензия: Варикозное расширение вен пищевода 2 ст., состоявшееся кровотечение, анемия легкой степени. Портальная гастропатия. Асцит, резистентный к диуретикам. Лапароцентез №2 (22.01.2013). Трансъюгулярный портосистемный шунт (24.03.2012).

Печеночная энцефалопатия 1 стадии.

Гепаторенальный синдром 1 типа.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ СИНДРОМОВ

Клиническую картину определяют основные осложнения – асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром, печеночная энцефалопатия (рис.7, табл.3).



Рис. 7. Схема основных клинических проявления цирроза печени

## Патогенез основных клинических проявлений при циррозе печени

Синдром	Патогенез
Артериальная гипотензия	Ток портальной крови в обход синусоидов в результате шунтирования, что приводит к отключению барьерной функции звездчатых ретикулоцитов (клеток Купфера), развитию эндотоксинемии
Печеночная энцефалопатия	Нарушение обезвреживания аммиака и других токсинов (фенолов, меркаптана), поступающих из кишечника (в норме аммиак включается в орнитиновый цикл с образованием мочевины). Неионизированный аммиак легко проникает через ГЭБ, что в конечном итоге приводит к гипоксии клеток ЦНС. Повышение в крови содержания фенилаланина, тирозина и триптофана способствует образованию в мозге ложных трансммиттеров типа $\beta$ -фенилэтанолamina и октопамина. При этом биосинтез нормальных трансммиттеров (допамина, норадреналина) резко снижается. Все это обуславливает появление основных клинических симптомов ПЭ: эйфории, раздражительности, головной боли, нарушения сна, изменения почерка и т.д.
Геморрагический синдром	Нарушение синтеза факторов свертывания
Появление «сосудистых звездочек», яркой гипермии ладоней (пальмарная эритема), гинекомастии у мужчин, аменореи, гирсутизма – у женщин, снижение либидо	Гормональный дисбаланс: у мужчин – накопление в крови эстрогенов (прежде всего за счет нарушения их метаболизма в печени), у женщин – андрогенов (преимущественно надпочечникового происхождения)
Задержка жидкости в организме	Увеличение содержания минералокортикоидов (альдостерона) способствует задержке ионов натрия и жидкости
Асцит	Повышение давления в портальной вене, вторичный гиперальдостеронизм, гипоальбу-минемия (практически все эти вещества синтезируются в печени), повышение лимфообразования в печени в связи с нарушением оттока крови по венам
Зуд кожи, ксантомы, ксантелазмы	Холестаз в результате нарушения оттока желчных кислот с желчью по внутрпеченочным желчным

	<p>протокам. Это приводит к отложению холестерина в тканях (ксантомы, ксантелазмы). Увеличение отложения меланина в коже приводит к формированию «темных очков» вокруг глаз</p>
<p>Синдром портальной гипертензии (расширение вен пищевода, прямой кишки, подкожных вен живота – «голова Медузы»)</p>	<p>Нарушение оттока крови по портальной вене</p>
<p>Диспептический синдром и синдром мальабсорбции</p>	<p>Дисбактериоз, ферментная недостаточность</p>
<p>Гепатопульмонарный синдром (артериальная гипоксемия, снижение сердечного выброса при отсутствии заболеваний сердца и легких)</p>	<p>Вазодилатация, в том числе и легочных сосудов, сопровождающаяся артериовенозным шунтированием. Сопротивление периферических сосудов снижается, кровь депонируется во внутренних органах. Компенсаторно происходит активация симпатической нервной системы, что, с одной стороны, противодействует артериальной гипотензии, а с другой – способствует развитию гепаторенального синдрома и почечной гипоперфузии</p>
<p>Гепаторенальный синдром (прогресс-сирующая почечная недостаточность без признаков органического поражения почек)</p>	<p>Повышение уровня ренина и альдостерона в плазме, что влечет за собой спазм гладкомышечных клеток и вазоконстрикцию почечных артерий со снижением перфузии, в основном, коркового вещества</p>
<p>Анемия</p>	<p>Нарушение всасывания витамина В12, а также нарушение обмена этого витамина и фолиевой кислоты в печени; частые кровотечения, гемолиз</p>
<p>Лейкоцитоз, гипергаммаглобулинемия</p>	<p>В результате тока портальной крови в обход синусоидов происходит попадание необезвреженных бактериальных и других антигенов из пищевого канала в кровяное русло, лимфатические сосуды и узлы, что стимулирует выработку к ним антител</p>
<p>Гипербилирубинемия</p>	<p>Нарушение захвата непрямого билирубина вследствие шунтирования; затруднение оттока прямого билирубина по желчным протокам вследствие перипортального и перидуктулярного некроза, регургитация прямого билирубина обратно в гепатоцит вследствие повышения проницаемости клеточных мембран</p>

В практической деятельности для адекватной оценки состояния пациента, выбора соответствующей терапии, определения прогноза заболевания целесообразно выделить основных патологических синдромов. Ведущими клиническими проявлениями циррозов печени являются: асцит, синдром портальной гипертензии, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром, гепатопульмонарный синдром, остеопороз, зуд.

### **Асцит**

Асцит — от греческого "askos" – сумка, мешок – это состояние, при котором наблюдается патологическое накопление жидкости в брюшной полости.

Это наиболее часто встречающееся в клинической практике осложнение цирроза печени, возникает у половины пациентов за 10-летний период от постановки диагноза. Развитие асцита считают важным неблагоприятным прогностическим признаком прогрессии цирроза, так как он связан с 50% смертностью в течение двух лет. Асцит у большинства (75%) пациентов обусловлен циррозом, у остальных – злокачественным новообразованием (10%), сердечной недостаточностью (3%), туберкулезом (2%), панкреатитом (1%) и другими редкими причинами. К сожалению, часто цирроз печени выявляется уже на стадии декомпенсации асцита. Результаты многочисленных исследований указывают на то, что печень сама является местом образования асцита. Уже в 1954 году ученым удалось собрать асцитическую жидкость непосредственно с поверхности печени. Известна лапароскопическая картина «плачущей печени» с лимфатическими кистами и выделяющейся по каплям лимфой. Асцит может возникнуть внезапно или развиваться постепенно в течение нескольких месяцев, сопровождаясь метеоризмом («ветер перед дождём»). Внезапное появление асцита происходит при кровотечениях, шоке, инфекции, алкогольном эксцессе. При постепенном развитии прогноз хуже, потому что связано с отсутствием какого-либо определённо устранимого причинного фактора.

При рассмотрении проблемы асцита необходимо иметь в виду следующие термины, рекомендованные Международным клубом по изучению асцита (International Ascites Club).

**Неосложненный асцит** - асцит, который не инфицирован и не сопровождается развитием гепаторенального синдрома. Степени асцита можно представить так.

1 степень (легкая), асцит определяется только при ультразвуковом обследовании;

2 степень (средняя), асцит вызывает умеренное симметричное растяжение живота;

3 степень (тяжелая), асцит вызывает выраженное растяжение живота.

**Рефрактерный асцит** - асцит, который не может быть устранен, или ранний рецидив которого не может быть адекватно предотвращен лечением. Включает две различные подгруппы:

- Асцит, резистентный к диуретикам: асцит, рефрактерный к диете с ограничением натрия и интенсивной терапии диуретиками (спиронолактон 400 мг/день, фуросемид 160 мг/день в течение не менее 1 недели; диета с ограничением поваренной соли менее 5,2 г/день).

- Асцит, не контролируемый диуретиками: асцит, рефрактерный к терапии из-за развития вызванных диуретиками осложнений, которые препятствуют применению эффективных дозировок диуретиков.

**Патогенез формирования асцита.** В патогенез формирования асцита вовлечены два ключевых фактора: задержка натрия и воды и портальная (синусоидальная) гипертензия.

### **Схема патогенеза асцита**

**Роль портальной гипертензии.** Портальная гипертензия повышает гидростатическое давление в синусоидах печени и способствует транссудации жидкости в брюшную полость. У пациентов с пресинусоидальной портальной гипертензией, но без цирроза асцит развивается редко. Так, асцит не развивается у

пациентов с изолированной хронической внепеченочной портальной окклюзией или нецирротической портальной гипертензией (врожденный фиброз печени). Напротив, острый тромбоз печеночных вен, вызывающий постсинусоидальную портальную гипертензию, обычно сопровождается асцитом. Портальная гипертензия возникает как следствие структурных изменений в печени при циррозе и увеличенного органного кровотока. Прогрессирующее отложение коллагена и образование узелков повреждают нормальную сосудистую архитектуру печени и повышает сопротивление портальному току крови. Синусоиды становятся менее растяжимыми из-за накопления коллагена в пространстве Диссе. Синусоидальные эндотелиальные клетки образуют мембрану с множеством пор, почти полностью проницаемую для макромолекул, включая белки плазмы. Размер пор внутренних капилляров в 50-100 раз меньше, чем печеночных синусоидов, следовательно, градиент транссинусоидального онкотического давления в печени почти нулевой, в то время как в печеночной циркуляции он равняется 0,8-0,9 (80-90% от максимального). Такой высокий градиент онкотического давления минимизирует влияние любых изменений концентрации альбумина плазмы на трансмикроваскулярный обмен жидкостью. Старая концепция, согласно которой асцит формируется вследствие снижения онкотического давления, ошибочна, и концентрации альбумина плазмы оказывают очень незначительное воздействие на скорость формирования асцита. Таким образом, решающим патогенетическим фактором развития асцита считают портальную гипертензию – асцит редко развивается у пациентов с портальным венозным градиентом < 12 мм рт. ст. Напротив, портокавальное шунтирование с целью снижения портального давления часто приводит к разрешению асцита.

**Патофизиология задержки воды и натрия.** Одним из ключевых звеньев патогенеза почечной дисфункции и задержки натрия при циррозе признана системная вазодилатация, которая вызывает снижение эффективного объема артериальной крови и гипердинамическую циркуляцию. Механизмы, ответственные за эти изменения, не известны, но могут включать увеличение синтеза эндотелием оксида азота, простаглицлина, а также изменения плазменных концентраций глюкагона и субстанции Р. Гемодинамические сдвиги изменяются с положением тела.

Исследования Bernadi и соавт. выявили выраженные постуральные колебания секреции натрийуретического пептида и системной гемодинамики. Показано, что в положении лежа увеличиваются сердечный выброс и вазодилатация. Развитие почечной вазоконстрикции у пациентов с циррозом частично представляет собой гомеостатический ответ (повышение симпатической активности почек и ренин-ангиотензиновой системы) для поддержания артериального давления при системной вазодилатации. Сниженный почечный кровоток снижает скорость клубочковой фильтрации и, следовательно, доставку и фракционную секрецию натрия. Цирроз сопровождается повышенной реабсорбцией натрия в проксимальных и дистальных канальцах, на что влияет также увеличение концентрации циркулирующего альдостерона. Тем не менее, часть пациентов с асцитом имеет нормальные плазменные концентрации альдостерона; это позволяет предположить, что реабсорбция натрия в дистальных канальцах может быть связана с увеличением чувствительности почек к альдостерону или другими нераскрытыми механизмами. При компенсированном циррозе задержка натрия может возникать в отсутствие вазодилатации и гиповолемии. Синусоидальная портальная гипертензия может снижать почечный кровоток, не сопровождаясь гемодинамическими изменениями системной циркуляции, вследствие так называемого гепаторенального рефлекса. Кроме системной вазодилатации, нарушения обмена натрия при циррозе вносят вклад тяжесть поражения печени и степень портальной гипертензии (рис.8).

Понимание патофизиологии возникновения асцита существенно облегчает проведение терапевтических мероприятий. Это означает, что лечение должно строиться согласно определенным правилам. Цель терапии заключается в борьбе с положительным балансом натрия, как образно отметил известный ученый Н. Сопп в «исправлении в почках того, что уже давно потеряно в печени».

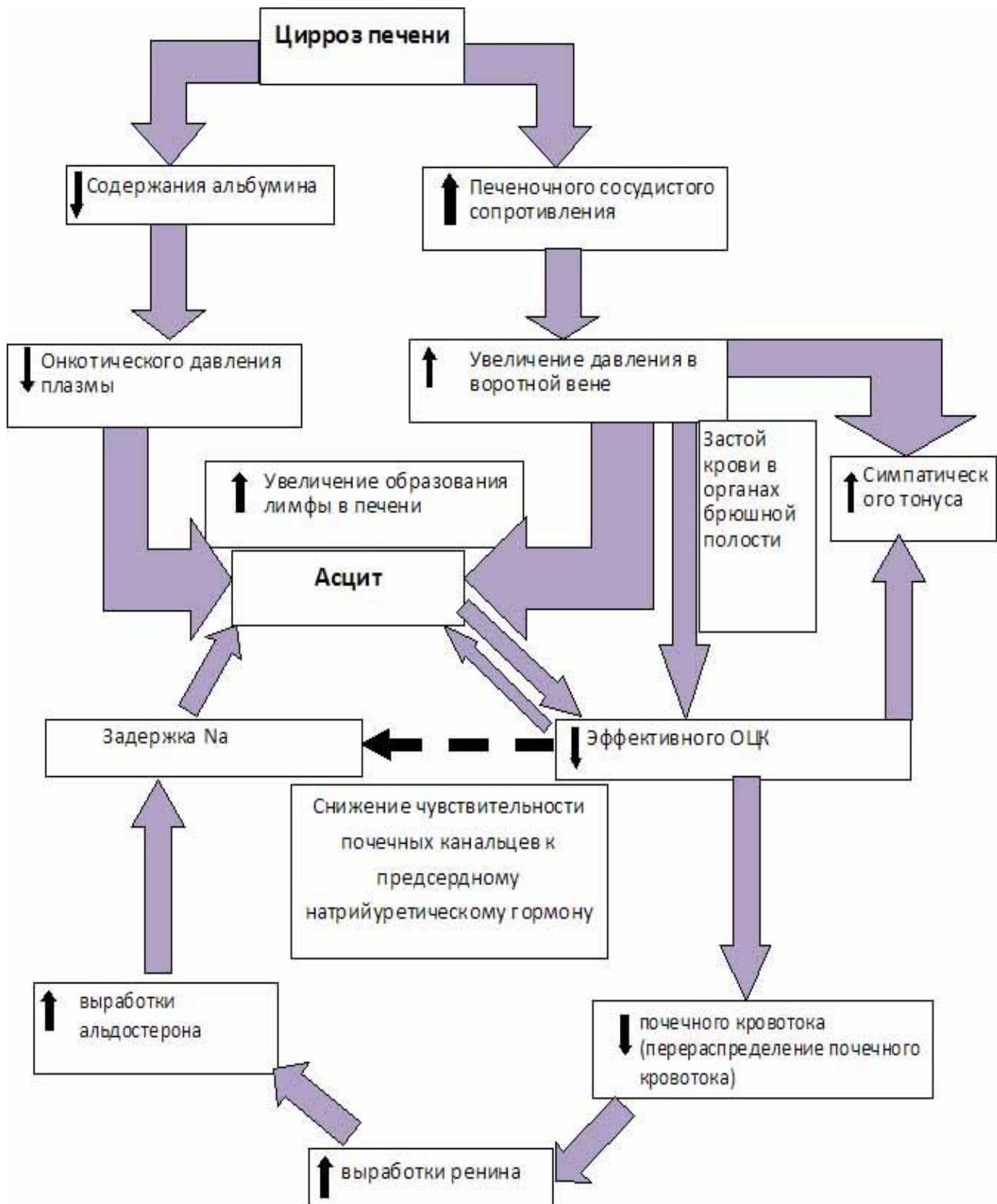


Рис. 8. Схема развития асцита при циррозе печени

Осмотр пациента чрезвычайно информативен. Если жидкость в брюшной полости накопилась быстро, то кожа живота напряженная, блестящая, при пальпации может отмечаться диффузная болезненность. В случае постепенного накопления

жидкости можно отметить расширение эпигастрального угла, нижние ребра перемещаются вперед и вверх, в силу чего грудная клетка расширяется. Повышение внутрибрюшного давления способствует возникновению пупочной, паховой, бедренной, послеоперационной грыжи. Перкуторно асцит выявляется при накоплении 1,5–2 л жидкости. При меньшем количестве жидкости тимпанический звук будет выявляться над всей поверхностью живота. При ненапряженном асците в вертикальном положении живот выглядит отвисшим, так как жидкость стекает вниз. Если пациент лежит на спине, то содержащий воздух кишечник перемещается кверху, а жидкость смещается в задние части брюшной полости. Перкуторный звук будет тимпаническим над передней поверхностью живота и тупым над фланками. Асцит, в зависимости от количества асцитической жидкости, подразделяют на минимальный (выявляется только при инструментальном исследовании – ультразвуковом и компьютерной томографии брюшной полости), умеренный (легко выявляется при физикальном исследовании) и выраженный (при значительном увеличении размера живота).

К вторичным проявлениям асцита относятся:

- плевральный выпот, чаще правосторонний за счет движения перитонеальной жидкости вверх через диафрагмальные лимфатические сосуды, а также пропотевания асцитической жидкости через дефекты диафрагмы;
- высокое стояние диафрагмы, ведущее к развитию дисковидных ателектазов в нижних отделах легких и смещению сердца кверху;
- варикозное расширение геморроидальных вен;
- формирование диафрагмальной грыжи, нарастание пищевого рефлюкса (объясняют механическими факторами в условиях повышения внутрибрюшного давления) усугубляют повреждение слизистой оболочки пищевода при наличии варикозного расширения вен.

При впервые выявленном асците, подозрении на инфицирование асцитической жидкости, злокачественную опухоль необходимо провести диагностический лапароцентез: извлечь небольшое количество асцитической жидкости (обычно 50–300 мл) для клинического, биохимического, бактериологического и цитологического

исследования. Исследование асцитической жидкости начинают с визуальной оценки ее цвета: соломенно-желтый характерен для цирроза печени, нефротического синдрома, сердечной недостаточности; геморрагический – для канцероматоза, панкреатита; мутный – для перитонита, панкреатита, туберкулеза; молочно-белый – для хилезного асцита. Исследование белка позволяет дифференцировать трансудат и экссудат: в трансудате белка менее 25 г/л (цирроз печени, гипоальбуминемия), в экссудате – более 30 г/л (малигнизация, воспаление).

### **Диагностический парацентез.**

Показания:

- амбулаторным и стационарным больным с впервые выявленным и клинически верифицированным асцитом;
- пациентам с циррозом печени и асцитом, чье общее состояние прогрессивно ухудшается.

Противопоказания:

- больным с клинически подтвержденным фибринолизом;
- при ДВС-синдроме.

Необходимость профилактических инфузий свежезамороженной плазмы или тромбоцитов является спорной.

### **Анализ асцитической жидкости.**

Скрининговые исследования;

- подсчет числа клеток с дифференциацией;
- общий белок;
- концентрация альбумина + сывороточный альбумин.

Полученные результаты расцениваются как показания для дополнительных исследований на других образцах асцитической жидкости. Если количество

полиморфнонуклеарных лейкоцитов составляет  $>250$  клеток на  $\text{мм}^3$ , то производится посев нового образца асцитической жидкости на кровяную культуру.

Сывороточно-асцитический градиент альбумина (SAAG, САГА) определяют по формуле:

САГА = сывороточный альбумин – альбумин асцитической жидкости

SAAG более 1,1 г/дл (подтверждается наличие портальной гипертензии) выявляется при:

- циррозе печени;
- острой печеночной недостаточности;
- синдроме Бадда–Киари;
- метастатическом поражении печени;
- «застойной» печени при сердечной недостаточности;
- уремическом асците.

SAAG менее 1,1 г/дл (портальной гипертензии нет) имеет место при:

- канцероматозе брюшины, мезотелиоме;
- панкреатическом асците;
- туберкулезном асците;
- спонтанном бактериальном перитоните;
- хилезном асците;
- гипотиреозе.

Бактериальный рост встречается в 80% образцов с количеством полиморфнонуклеаров (PMN) равным или более 250 клеток на  $\text{мм}^3$ ;

лактатдегидрогеназа  $>225\text{mU/L}$ , глюкоза  $<50$  мг/дл, общий белок  $>1\text{г/дл}$ , и множественные микроорганизмы в грамме вещества – предполагают развитие вторичного бактериального перитонита и/или разрыва внутреннего полого органа и/или локального абсцесса;

высокий уровень триглицеридов констатирует хилоидный асцит;

повышение уровня амилазы свидетельствует о развитии панкреатита или перфорации кишечника;

высокие значения билирубина являются индикатором билиарной или кишечной перфорации.

### **Терапия асцита, чувствительного к диуретикам.**

Основные принципы терапии портальной гипертензии отражены в таблице 4.

Таблица 4

#### **Принципы медикаментозной терапии портальной гипертензии**

<b>Гемодинамические нарушения</b>	<b>Медикаментозная коррекция</b>
Увеличение объема крови	Диуретики: спиронолактон, фуросемид
Увеличение сердечного выброса	Симпатолитики: неселективные $\beta$ -блокаторы (пропранолол или надолол)
Висцеральная артериальная вазодилатация	Вазоконстрикторы: вазопрессин или соматостатин (октреотид) или $\beta$ 2-блокаторы (по показаниям)
Констрикция портальной и коллатеральной вен	Вазодилататоры (по показаниям): нитраты (изосорбид мононитрат)), клонидин, молсидомин, блокаторы Са каналов (верапамил)
Увеличение тока крови в варикозных венах пищевода	Прокинетики, увеличивающие тонус нижнего пищеводного сфинктера (метоклопрамид, домперидон)

### **Базисная терапия асцита**

1. Лечение основного заболевания, приведшего к возникновению асцита.
2. Пациентам с выраженным асцитом рекомендуется постельный режим в первые 4–7 дней лечения. Постельный режим целесообразен, так как горизонтальное положение тела влияет на выработку ренина-ангиотензина и снижение тонуса симпатической нервной системы. Вертикальное положение способствует стимуляции симпатической нервной системы, уменьшению гломерулярной фильтрации и

увеличению абсорбции натрия в канальцах, поэтому пациентам с выраженным асцитом в первые 4–7 дней лечения рекомендуется постельный режим.

При впервые выявленном асците терапию следует начинать с установления соответствующей диеты, поскольку нарушения питания у таких больных имеют комбинацию нескольких причин. Это неадекватное питание (по количеству и составу), в том числе связанное с диетическими ограничениями, зачастую необоснованными. Следует отметить, что больной, получающий менее 60 мг/сут белка и менее 2000 ккал/сут, имеет повышенный риск мальнутриции и развития тяжелых осложнений. Наряду с сопутствующими нарушениями пищеварения, на фоне развивающейся инсулинорезистентности, активации симпатической нервной системы излишние ограничения в рационе могут привести к усиленному катаболизму белков и вызвать усугубление энцефалопатии. Потребность у больных с циррозом печени в энергии составляет в среднем 25–30 ккал/кг массы тела в сутки, при стрессовых ситуациях (операции, кровотечения, интеркуррентные заболевания) — 45 ккал/сут. Ее недостаток с успехом восполняется введением жировых эмульсий (липофундин) под контролем уровня липидов крови. Сопутствующий циррозу дефицит белка также должен быть восполнен. Лимитируют количество вводимого белка признаки портосистемной энцефалопатии (ПЭ). Однако необходимо учитывать, что ограничение белка всегда означает одновременную стимуляцию катаболических процессов. Согласно рекомендациям European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, физиологическая норма белка для пациента с заболеванием печени, исключая эпизоды ПЭ, составляет 1–1,5 г/кг массы тела в сутки. У больных с нарушениями питания при отсутствии признаков энцефалопатии количество белка может быть увеличено до 1,8 г/кг. В случае развития ПЭ поступление его ограничивают до 20–40 г/сут. После выхода из острой фазы количество белка повышают на 10 г/сут каждые 3–5 дней до достижения физиологической нормы. Предпочтение отдают растительному белку, который обладает низкой аммониегенной активностью. Практически без ограничения могут применяться продукты с отсутствием или минимальным содержанием белка — сливочное масло, маргарин, растительное масло, сливки, соки.

При задержке жидкости в организме (отеки, асцит) необходимо ограничить прием поваренной соли до 0,5 г в сутки, жидкости - до 1000-1500 мл в сутки.

Также нужно ежедневно измерять вес тела, объем живота на уровне пупка (увеличение в объеме живота и веса тела говорит о задержке жидкости); ежедневно считать баланс жидкости за сутки (диурез): подсчитывать объем всей принимаемой внутрь жидкости (чай, кофе, вода, суп, фрукты и т.д.) и подсчитывать всю жидкость, выделяемую при мочеиспускании. Количество выделяемой жидкости должно быть примерно на 200-300 мл больше, чем количество принятой жидкости.

Для контроля степени поражения нервной системы рекомендуется использовать простой тест с почерком: каждый день записывать короткую фразу, например, "Доброе утро" в специальную тетрадь. При изменении почерка необходимо рекомендовать обратиться к лечащему врачу.

Исключить из питания: минеральные воды, содержащие натрий; алкоголь; соль, пищу необходимо готовить без добавления соли (употребляются бессолевой хлеб, сухари, печенье и хлебцы, а также бессолевое масло); продукты, содержащие пекарный порошок и питьевую соду (пирожные, бисквитное печенье, торты, выпечка и обычный хлеб); соленья, оливки, ветчина, бекон, солонина, языки, устрицы, мидии, сельдь, рыбные и мясные консервы, рыбный и мясной паштет, колбаса, майонез, различные баночные соусы и все виды сыров, мороженое.

Рекомендуется в приготовлении пищи использовать приправы: лимонный сок, цедру апельсина, лук, чеснок, бессолевой кетчуп и майонез, перец, горчицу, шалфей, тмин, петрушку, майоран, лавровый лист, гвоздику. Разрешается 100 г говядины или мяса домашней птицы, кролика или рыбы и одно яйцо в сутки (одно яйцо может заменить 50 г мяса). Молоко ограничивается до 1 стакана в сутки. Можно есть нежирную сметану. Можно есть вареный рис (без соли). Разрешаются любые овощи и фрукты в свежем виде или в виде блюд, приготовленных в домашних условиях.

Примерное меню на день для больного циррозом печени:

Завтрак: крупяная каша (манная, гречневая, пшенная, ячневая, овсяная) со сливками и сахаром или печеными фруктами; 60 г бессолевого хлеба или хлебцев

(слайсов) или бессолевых сухарей с несоленным маслом и мармеладом (желе или медом), 1 яйцо, чай или кофе с молоком.

Обед: 60 г говядины или мяса домашней птицы или 90 г белой рыбы, картофель, зелень, фрукты (свежие или печеные)

Полдник: 60 г бессолевого хлеба или хлебцев, несоленое масло, джем или помидор, чай или кофе с молоком.

Ужин: суп без соли, говядина, мясо домашней птицы или рыба (как на обед), картофель, зелень, фрукты или желе из фруктового сока и желатина, сметана, чай или кофе с молоком.

3. Ограничение употребления соли. Каждый грамм натрия, принятый сверх меры, задерживает примерно 250–300 мл воды. При обнаружении сниженного уровня натрия в сыворотке крови не следует рекомендовать прием поваренной соли, так как общее содержание натрия в организме и так значительно повышено. Восполнять дефицит электролитов необходимо медикаментозно. При подозрении на то, что пациент не ограничивает суточное потребление соли, целесообразно определить суточную экскрецию натрия в моче. Если в сутки с мочой экскретируется больше натрия, чем предписано пациенту, то это свидетельствует о несоблюдении рекомендаций. У больных с асцитом обнаруживается положительный баланс натрия в организме, ренальная ретенция натрия – феномен, который в первую очередь отвечает за удержание жидкости и формирование асцита. Данные изменения происходят за несколько месяцев до нарушения клиренса свободной почечной жидкости.

4. Ограничение употребления жидкости до 750–1000 мл/сут при отсутствии лихорадки.

5. Диуретическая терапия. Применение диуретиков приводит к уменьшению объема плазмы, которое восполняется, поскольку жидкость переходит из интерстициальной ткани (периферические отеки) и брюшной полости (асцит) в кровяное русло. Для лечения асцита наиболее часто применяют петлевые (фуросемид, этакриновая кислота) и калийсберегающие (спиронолактон, триамтерен) диуретики. Препаратом первой линии является спиронолактон (верошпирон<sup>®</sup>),

суточная доза может достигать 400 мг. Такая большая доза вызывает побочные эффекты. Наиболее частые эффекты спиронолактона у пациентов с цирротическим асцитом возникают из-за антиандрогенной активности препарата: снижение либидо, импотенция и гинекомастия у мужчин, неправильный менструальный цикл у женщин (хотя менструации у большинства женщин с асцитом отсутствуют вообще).

В случае недостаточности эффекта калийсберегающих мочегонных необходимо добавлять петлевые диуретики. Увеличение дозы мочегонных необходимо производить постепенно, ступенчато. Подбор дозы диуретиков основывается на выраженности асцита и контролируется диурезом, уровнем электролитов. Больной должен быть ориентирован на ежедневный подсчет диуреза и взвешивание, что позволяет контролировать достаточность диуретической терапии. Мочегонная терапия считается достаточной, если превышение выделяемой жидкости над потребляемой составляет не более 500 мл для больных без периферических отеков и 800–1000 мл для больных с периферическими отеками. Контролировать эффективность мочегонной терапии целесообразно также при взвешивании пациента (снижение массы тела за 1 нед должно составлять 2,5–3 кг) и измерении окружности талии. Контролировать уровень электролитов в сыворотке крови необходимо не реже 2 раз в неделю.

6. Динамический контроль эффективности диуретической терапии. Если состояние пациента стабильно, то он может измерять диурез 2–3 раза в неделю при ежедневном взвешивании. Родственники должны быть предупреждены о том, что I стадия печеночной энцефалопатии может сопровождаться эйфорией, в силу чего пациент считает себя выздоровевшим и отказывается от назначенной терапии. При малом и умеренном асците (у пациентов с циррозом печени класс А и В по Чайлд-Пью) ограничивают потребление соли до 2 г/сут и суточное потребление жидкости до 1 л, если содержание натрия в сыворотке крови не превышает 130 мэкв/л. Базовой терапией является спиронолактон (верошпирон) 75–100 мг/сут. При необходимости дозу спиронолактона увеличивают по 100 мг каждые 4–5 дней до максимальной, которая составляет 300 мг/сут. Достаточно часто при умеренном асците (класс В) назначают комбинацию спиронолактона и фуросемида (примерное соотношение: на

100 мг спиронолактона – 40 мг фуросемида). При сохранении асцита целесообразна госпитализация. При выраженном асците (у пациентов с циррозом печени класс С по Чайлд-Пью) больные должны лечиться стационарно. В первые дни назначают бессолевую диету. Комбинируется терапия спиронолактоном и фуросемидом. Сохранение небольшого количества асцитической жидкости оправдано, поскольку реже нарушается функция почек.

#### 7. Оценка эффективности диуретической терапии.

При осмотре больного:

- снижение массы тела;
- уменьшение размера живота при измерении окружности талии;
- уменьшение периферических отеков;
- выраженность печеночной энцефалопатии (тест связи чисел);
- исследование мочи (суточный диурез);
- суточная экскреция натрия с мочой;
- исследование крови [биохимические показатели: электролиты (натрий, калий), креатинин].

Рефрактерным называется персистирующий, несмотря на адекватное лечение, асцит. В этом случае ограничение приема натрия и назначение высоких доз диуретиков (400 мг/сут спиронолактона и 160 мг/сут фуросемида в течение 1–4 нед) не приводят к эффективному диурезу, уменьшению массы тела, разрешению асцита.

### *Причины возникновения рефрактерного асцита:*

- слишком большое поступление натрия (с пищей, лекарствами);
- отсутствие ограничения приема жидкости при гипонатриемии;
- нарушение функции почек (с осторожностью необходимо применять нестероидные противовоспалительные препараты, аспирин, аминогликозиды, метоклопрамид).

Если развитие осложнений диуретической терапии не позволяет увеличивать дозу диуретиков, то возможно проведение гипербарической оксигенации, а в случае неэффективности – лечебного лапароцентеза.

### *Осложнения диуретической терапии:*

- энцефалопатия (в 25% случаев);
- электролитные нарушения (в 38–41% случаев);
- гепаторенальный синдром (ГРС).

Повышенное выделение калия, натрия и хлоридов при назначении диуретиков в больших дозах и избыточном диурезе может приводить к метаболическому алкалозу и усугублению респираторного алкалоза. Гипокалиемия приводит к уменьшению выделения аммиака почками. В условиях метаболического алкалоза повышается содержание в плазме свободного аммиака и облегчается его проникновение в клетки центральной нервной системы, что усугубляет энцефалопатию. Необходимо отменить салуретики и назначить заместительную терапию 3% раствором калия в дозе 60–80 ммоль (4–6 г хлорида калия) в течение 4–6 дней. Кроме того, назначают терапию печеночной энцефалопатии. Однако необходимо помнить о возможном развитии гиперкалиемии, которая манифестирует нарастанием слабости, признаками сердечной недостаточности, аритмиями. На электрокардиограмме выявляются высокий остроконечный зубец Т, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT. Уменьшение суточного диуреза, нарастание уровня креатинина и мочевины могут быть обусловлены развитием ГРС,

что требует прекращения лечения диуретиками. Если уровень мочевины превышает 10 мг/100 мл, а креатинин сыворотки более 0,5 мг/100 мл, то диуретики должны быть отменены, хотя бы временно. ГРС – нарушение функции почек вследствие дилатации артерий и рефлекторной активации эндогенных вазоконстрикторных факторов, приводящих к снижению скорости клубочковой фильтрации. ГРС 1-го типа – быстро прогрессирующее (менее чем за 2 нед) повышение (в 2 раза) исходного уровня креатинина крови или уменьшение на 50% от исходного суточного клиренса креатинина. При ГРС 2-го типа почечная недостаточность развивается постепенно. Лечение заключается в введении раствора альбумина и вазоконстрикторов (терлипрессин - реместип®).

*Показания к отмене диуретиков:*

- энцефалопатия;
- уровень сывороточного натрия <120 ммоль/л;
- сывороточный креатинин >2,0 мг/дл;
- клинически значимые осложнения диуретической терапии;
- гиперкалиемия и метаболический ацидоз (на спиронолактон).

Ведение пациента с асцитом является чрезвычайно непростой задачей, с которой сталкивается терапевт в своей ежедневной практике, и требует особого внимания лечащего врача и хорошей теоретической подготовки.

*Пациенту с асцитом необходима срочная госпитализация, если асцит:*

- впервые выявлен;
- резистентен к терапии;
- напряжен;
- осложняется гепаторенальным синдромом или СБП.

8. Наиболее типичные ошибки при ведении пациента с асцитом:

- интенсивная диуретическая терапия;
- форсированные лечебные лапароцентезы без адекватной заместительной терапии;
- недооценка значимости вторичной бактериальной инфекции в формировании СБП.

При адекватном ответе на медикаментозную терапию госпитализация не показана, такие пациенты наблюдаются амбулаторно с определением следующих показателей: мониторинг веса тела, электролитов плазмы, мочевины, креатинина, ортостатических симптомов; рандомизированные измерения концентрации натрия в моче при неудовлетворительном понижении веса тела; внутривенное введение альбумина (12 г/день) может ускорить эффективность действия мочегонных препаратов.

### **Лечение асцита, рефрактерного к диуретикам.**

Асцит определяют как рефрактерный, когда имеется избыток свободной жидкости в брюшной полости, несмотря на ограничение пищевого Na до 88 ммоль/день и лечение максимальными дозами диуретиков (фуросемид + спиронолактон) при отсутствии введения ингибиторов простагландина (таких как нестероидные противовоспалительные средства). Асцит всегда рассматривается как резистентный, при наличии интолерантности к диуретической терапии. В данном случае показан осмотр хирурга для решения вопроса о проведении лапароцентеза.

*Показаниями для лечебного лапароцентеза являются:*

- напряженный асцит;
- рефрактерный асцит.

В этом случае одновременно эвакуируют 4–6 л асцитической жидкости с последующим введением 20% раствора альбумина из расчета 25 мл на 1 л удаленной жидкости для поддержания эффективного внутрисосудистого объема. Введение альбумина является обязательным и предупреждает развитие гепаторенального синдрома и гиповолемии. Необходимо помнить, что удаление большого количества асцитической жидкости приводит к значительному усугублению печеночной энцефалопатии. При формировании правостороннего гидроторакса на фоне асцита торакоцентез показан с диагностической целью или при критическом накоплении уровня жидкости. Рефрактерный асцит часто формируется при злокачественных

опухолях, поражающих органы брюшной полости и малого таза, и требует повторных лапароцентезов.

Парацентезы большого объёма. Если возникший напряжённый асцит вызывает клинически значимые симптомы, то однократное удаление большого объёма жидкости (4 - 6 литров) является безопасным без выраженного влияния на гемодинамику. Такой парацентез выполняется однократно для облегчения симптомов напряжённого асцита. Сопутствующая коллоидная инфузия показана при удалении из брюшной полости >6 литров асцитической жидкости: рекомендуется внутривенное введение альбумина в дозе 6-8 грамм на литр удалённой жидкости; во избежание повторного накопления жидкости проводится установленная диуретическая терапия с пищевым ограничением натрия.

Тотальный парацентез сопровождается значительными гемодинамическими эффектами. Выведение больших объёмов асцитической жидкости (в среднем более 10 л за 2-4 ч) вызывает выраженное снижение внутрибрюшного давления и давления в нижней полой вене, а в итоге – снижение давления в правом предсердии и увеличении сердечного выброса. Описанные гемодинамические изменения максимальны в течение трех часов. Заклинное давление в легочных капиллярах снижается на протяжении шести часов и продолжает падать, если не применять замещение коллоидами. Артериальное давление снижается в среднем на 8 мм рт. ст. Тяжесть циркуляторной дисфункции после парацентеза обратно коррелирует с выживаемостью пациента. Имеются единичные случаи развития тяжелой гипотензии после парацентеза у пациентов с тяжелой патологией печени.

#### Серийные парацентезы

- множественные парацентезы (в объёме 6-10 литров) безопасны и эффективны для контроля над рефрактерным асцитом;
- требуемая частота - каждые 2 недели для больных, у которых поступление Na с пищей составляет 88 ммоль/день при отсутствии выделения Na с мочой;
- в асцитической жидкости содержится около 130 ммоль/л натрия, таким образом, 6-литровый парацентез удаляет 780 ммоль Na;

- при экскреции 10 ммоль натрия с неуринарными потерями, отсутствии экскреции Na с мочой и при поступлении пищевого натрия в количестве 88 ммоль/день, задержка Na составляет 78 ммоль/день. В соответствии с этим удаление 6 литров жидкости выводит натрий, накопленный за десятидневный период, а 10-литровый парацентез - приблизительно за 17-дневный период;
- больным с уринарной экскрецией Na >0 парацентез требуются менее часто;
- если пациенту требуется 10-литровый парацентез чаще, чем два раза в неделю, означает, что низкосолевая диета им не соблюдается;
- после удаления >5 литров асцитической жидкости с целью минимизации интраваскулярной гиповолемии, активации вазоконстрикторной и антинатрийуретической систем, улучшения функции почек требуется немедленное внутривенное введение коллоидных растворов, (например альбумина 6-8 г/л);
- декстран-70 менее эффективен чем альбумин; но введение 250 мл декстрана-40 на каждый литр асцитической жидкости в 10 раз менее затратно, чем использование альбумина.
- при парацентезе <5 литров введение коллоидных растворов строго не показано.

Трансъюгулярный интрагепатический порто-системный стент-шунт (TIPS). TIPS можно применять для лечения рефрактерного асцита, требующего частых терапевтических парацентезов, или печеночного гидроторакса с соответствующей оценкой соотношения риск/польза:

- установка порто-системного шунта является инвазивной процедурой и проводится под радиологическим контролем;
- TIPS – наиболее эффективный метод лечения пациентов с рефрактерным асцитом. Возникновение энцефалопатии необязательно, выживаемость значительно выше, чем у больных, пролеченных серийными парацентезами;
- TIPS – ассоциируется с супрессией антинатрийуретической системы, улучшением функции почек и ренального ответа на диуретики (рис.9).

## Трансъюгулярный портосистемный шунт (TIPS)

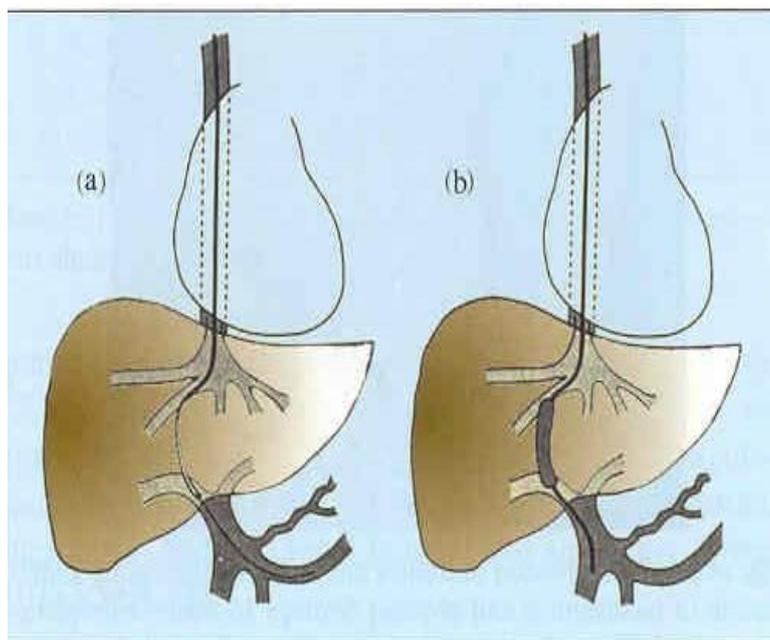


Рис.9. Схема портосистемного трансъюгулярного шунта.

При развитии рефрактерного к стандартной медикаментозной терапии асцита шестимесячная выживаемость составляет 50%, а 12-месячная приблизительно 25%. Таким больным показана трансплантация печени, особенно в случаях цирроза неалкогольной этиологии.

Развитие асцита ассоциируется со смертностью 50% в пределах двух лет после постановки диагноза. Как только асцит становится рефрактерным к лекарственной терапии, 50% пациентов умирают в течение 6 месяцев. Несмотря на уменьшение асцита и улучшение качества жизни пациентов, ожидающих трансплантацию печени, лечение, такое как терапевтический парацентез и TIPS, не улучшает отдаленную выживаемость без трансплантации у большинства больных. Поэтому при развитии у пациента с циррозом асцита необходимо решать вопрос о возможности пересадки

печени. Состояние почек оценивают у пациентов с асцитом и претрансплантационной почечной дисфункцией, которая приводит к более высокой смертности и замедляет реабилитацию после трансплантации печени, а также связана с большими сроками госпитализации и нахождения в отделениях интенсивной терапии. Пациентам с цирротическим асцитом рекомендуется пересадка печени.

### **Гепаторенальный синдром**

Гепаторенальный синдром (HRS) имеет место приблизительно у 10 % госпитализированных пациентов с циррозом печени. В настоящее время признаны две отличные друг от друга формы гепаторенального синдрома. Первый тип HRS определен как быстрое ухудшение почечной функции, которое присутствует фактически у всех пациентов в тяжёлом состоянии. Второй тип HRS имеет злокачественное течение. Продолжительность жизни такого больного несколько месяцев. Главное клиническое проявление второго типа HRS - развитие рефракторного асцита.

#### *Диагностические критерии гепаторенального синдрома*

Основные:

1. Хроническая или острая болезнь печени с прогрессирующей печёночной недостаточностью и портальной гипертензией.

2. Сывороточный креатинин  $> 1.5$  мг/дл или креатининовый клиренс 24 часовой  $< 40$  мл/минуту.

3. Отсутствие шокового воздействия, продолжающейся бактериальной инфекции, использование нефротоксических препаратов.

4. Отсутствие улучшения после прекращения введения мочегонных средств и расширенного использования инфузионного объема (1,5 л изотонического солевого раствора).

5.Отсутствие препятствий по мочеполовым путям или паренхиматозной болезни почек.

Вспомогательные:

- 1.Объем мочи <500 mL/d
2. Натрий мочи <10 mEq/L
- 3.Скудный осадок мочи
- 4.Фракционное выделение натрия <1 %.

Перед постановкой диагноза гепаторенального синдрома I типа должны быть исключены другие специфические причины почечной дисфункции, включая окклюзию мочеполовых путей, уменьшение объема циркулирующей крови, гломерулонефрит, острый тубулярный некроз, вызванный нефротоксичными препаратами. Для исключения окклюзии используются мочевого катетер и ультразвуковое исследование почек. Стимулирование 1,5 л изотонического солевого раствора позволяет исключить падение ОЦК. Использование нефротоксических препаратов типа нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и аминогликозидов должно быть исключено. У пациентов с прогрессирующей портальной гипертензией уменьшается эффективный внутрисосудистый объем, так что почечная перфузия зависит от простагландиновой вазодилатации. Использование НПВС может привести к уменьшению почечного кровотока и последующей острой почечной недостаточности. К развитию гепаторенального синдрома предрасполагают следующие факторы: гипонатриемия, активация ренин-ангиотензин-альдостерон-системы и симпатической нервной системы, снижение среднего показателя артериального давления.

В лечении гепаторенального синдрома используются почечные вазодилататоры (допамин, простагландины, аналоги простагландина), системные вазоконстрикторы (терлипрессин-Реместип<sup>®</sup>), и антагонисты почечной вазоконстрикции (антагонисты ангиотензин II- рецептора).

## **Спонтанный бактериальный перитонит (Spontaneous bacterial peritonitis – SBP).**

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) представляет собой развитие мономикробного инфицирования асцитической жидкости при отсутствии смежных источников инфекции. СБП – частое и тяжелое осложнение у пациентов с цирротическим асцитом. Частота СБП у стационарных больных циррозом печени, по данным различных авторов, варьирует от 10 до 30%. Диагностируемые во время госпитализации эпизоды СБП составляют примерно половину общего количества случаев СБП, преимущественно у пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью.

Летальность при СБП — 30—50%, однако в последние годы эти показатели имеют выраженную тенденцию к снижению. Основные причины смерти — гастроинтестинальные кровотечения, печеночная недостаточность, гепаторенальный синдром.

Развитие спонтанного бактериального перитонита в настоящее время объясняется транслокацией микроорганизмов из кишки в лимфатические узлы с последующим поступлением в кровь и в брюшную полость.

Факторами риска для развития асцита-перитонита, с одной стороны, являются: наличие цирроза печени, класса В и С по Чайлд-Пью, с нарушением функции печени, сопровождающимся снижением белково-синтетической функции, функции ретикулоэндотелиальной системы;

сниженный трофологический статус больного;

гастроинтестинальное кровотечение;

наличие бактериальных очагов, бактериемия, виремия;

артериовенозное шунтирование;

нарушение микроциркуляции в стенке кишки, облегчающее транслокацию микроорганизмов, снижение бактериальной и опсонизирующей способности.

Клинические проявления асцита-перитонита, как правило, носят стертый характер. Выделяют:

системные проявления инфекции (лихорадка, лейкоцитоз, септический шок);  
энцефалопатия и быстро нарастающая печеночная недостаточность без  
видимых причин;

местные признаки перитонита (боль в животе);

нарушение моторики ЖКТ (рвота, диарея);

Всем пациентам с циррозом, направленным на госпитализацию, обязательно необходимо провести диагностический парацентез с анализом асцитической жидкости.

### **Анализ асцитической жидкости**

Показан при любом впервые диагностированном асците как простой в выполнении, доступный информативный метод дифференциальной диагностики.

Диагноз СБП подтверждается, если содержание нейтрофилов в асцитической жидкости превышает  $250$  клеток/ $\text{мм}^3$  ( $0,25 \times 10^9/\text{л}$ ) при отсутствии интраабдоминального или прооперированного септического очага. Граница в  $250$  нейтрофилов/ $\text{мм}^3$  имеет очень высокую чувствительность, в то время как граница в  $500$  нейтрофилов/ $\text{мм}^3$  обладает более высокой специфичностью. У пациентов с геморрагическим асцитом с содержанием эритроцитов в асцитической жидкости более  $10\ 000/\text{мм}^3$  (вследствие сопутствующего злокачественного новообразования или травматизации при парацентезе) делают коррекцию на наличие крови (минус 1 нейтрофил на каждые  $250$  эритроцитов). Исторически подсчет нейтрофилов проводят микробиологи при обычной микроскопии, так как электронный метод не точен при относительно низких, но патологических уровнях нейтроцитоза в асцитической жидкости (например, число полиморфноядерных клеток – ПМЯ –  $500/\text{мм}^3$ ).

### **Культуральное исследование асцитической жидкости.**

Пациенты с культурально отрицательным нейтрофильным асцитом (число ПМЯ  $>250$  клеток/мм<sup>3</sup>, или  $>0,25 \times 10^9/\text{л}$ ) имеют такие же клинические проявления, как и с культурально положительным СБП. Так как обе группы больных ассоциируются со значительными заболеваемостью и смертностью, их лечение проводят одинаково. Некоторые пациенты имеют мономикробный бактериальный асцит, при котором культуральное исследование положительное, но содержание нейтрофилов в асцитической жидкости не превышает норму. Такие случаи встречаются довольно часто и, как правило, самоэлиминируются защитными силами организма (например, опсоническая или опосредованная комплементом бактерицидная активность). При получении положительной культуры проводят парацентез с последующим подсчетом нейтрофилов. Если содержание нейтрофилов нормальное и у пациента отсутствуют симптомы, положительную культуру во внимание не принимают, но проводят повторное культуральное исследование. При содержании нейтрофилов  $>250$  клеток/мм<sup>3</sup> – лечение, как и при СБП.

В настоящее время выделяют три варианта СБП в зависимости от количества полиморфно-ядерных лейкоцитов и идентификации микроорганизмов в асцитической жидкости:

1. классический, полный вариант СБП. Асцитическая жидкость содержит более 250 полиморфно-ядерных лейкоцитов на мм<sup>3</sup>, дает рост культуры при высевании. Такое сочетание признается наиболее часто встречающимся.

2. культуронегативный нейтрофильный асцит, когда асцитическая жидкость содержит более 500 полиморфно-ядерных лейкоцитов на мм<sup>3</sup>, не дает роста культуры при высевании. Выявляется в 4—5% случаев у больных, страдающих циррозом печени, и в 35% случаев больных с подозрением на СБП.

3. культуропозитивный с низким содержанием нейтрофилов, когда асцитическая жидкость содержит менее 250 полиморфно-ядерных лейкоцитов на мм<sup>3</sup>, дает рост культуры при высевании. Как правило, при культивировании выявляются грамм-позитивные микроорганизмы в виде монокультуры. Асимптоматично протекает, имеет более благоприятное прогностическое течение.

## Терапия

1. Антибиотики. Наиболее частыми микроорганизмами, выделенными от пациентов с СБП, были *Escherichia coli*, грамположительные кокки (в основном стрептококки) и энтерококки. Эти возбудители ответственны за около 70% всех случаев СБП. У пациентов с СБП больше всего исследован цефотаксим, так как он перекрывает 95% флоры, изолированной из асцитической жидкости, и позволяет достигать очень высоких концентраций антибиотика в асцитической жидкости во время терапии. Эффективность 5- и десятидневного лечения цефотаксимом одинакова; низкие дозы (2 г 2 раза в день) по эффективности не уступают более высоким дозам (2 г 4 раза в день). С цефотаксимом по эффективности лечения СБП сравнимы другие цефалоспорины (цефтриаксон, цефтазидим) и амоксициллин/клавуланат. У пациентов без субъективных симптомов СБП и с наличием кишечных шумов СБП можно лечить антибиотиками внутрь. В этом случае при нормальной почечной функции рационально применение ципрофлоксацина (750 мг 2 раза в день внутрь) или амоксициллина/клавуланата (1000/200 мг 3 раза в день внутрь).

Разрешение инфекции при СБП сопровождается улучшением симптомов. Снижение содержания нейтрофилов в асцитической жидкости менее чем на 25% значения до лечения после двух дней антибиотикотерапии указывает на ее неэффективность, при этом должно возникнуть подозрение на вторичный перитонит (вследствие перфорации или воспаления органов брюшной полости). Присутствие нескольких микроорганизмов в асцитической жидкости с большой вероятностью говорит в пользу перфорации кишечника и требует дальнейшего ургентного обследования. Для диагностики вторичного перитонита предложено много лабораторных методов, включая определение белка, глюкозы, лактатдегидрогеназы, карциноэмбрионического антигена и щелочной фосфатазы в асцитической жидкости, однако наибольшую практическую ценность представляют рентгенография или компьютерная томография органов брюшной полости.

Введение альбумина при СБП. Развитие почечной недостаточности встречается у 30% пациентов с СБП и является одним из наиболее мощных предикторов смертности при СБП. Показано, что цефотаксим + альбумин улучшают выживаемость и снижают частоту развития почечной недостаточности до 10%, назначение альбумина сопровождается значительным улучшением циркуляторной функции и более низкой частотой эндотелиальной дисфункции по сравнению с эквивалентными дозами гидроксиэтилкрахмала. Пациентам с повышенным или быстро повышающимся уровнем креатинина сыворотки можно рекомендовать введение 1,5 г альбумина/кг массы тела в первые шесть часов, после чего 1 г/кг на 3-й день (режим, разработанный барселонской группой ученых для применения альбумина при СБП).

## **Профилактика**

Для пациентов, у которых СБП ранее не развивался и концентрация белка в асцитической жидкости относительно низкая (<10 г/л), консенсуса относительно первичной профилактики нет. Пациенты, выжившие после эпизода СБП, имеют кумулятивную частоту рецидива за один год около 70%. Вероятность выживания в первый год после эпизода СБП составляет 30-50% и снижается до 25-30% за два года. Поэтому больных, выживших после эпизода СБП, всегда следует рассматривать как кандидатов на пересадку печени. Профилактику СБП рекомендуется проводить всем больным циррозом печени, осложнившимся желудочно-кишечным кровотечением в связи с высоким риском развития тяжелых бактериальных инфекций с применением фторхинолонов (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин) 400 мг внутрь каждые 12 ч не менее 7 дней. В качестве альтернативных схем предлагаются комбинации фторхинолонов (ципрофлоксацин или офлоксацин) в сочетании с амоксициллин/клавулановой кислотой внутривенно, а после прекращения кровотечения — ципрофлоксацин внутрь.

## **Трансплантация печени**

Спонтанный бактериальный перитонит - грозное осложнение у больных с портальным асцитом, поэтому прогноз для пациентов, перенёвших SBP остаётся серьёзным. Вопрос о проведении операции по трансплантации печени необходимо своевременно рассматривать для всех выживших больных.

## **Печеночная энцефалопатия**

У всех больных с циррозом печени и асцитом наблюдаются в разной степени выраженные явления печеночной энцефалопатии. От 30% до 70% пациентов имеют клинические признаки энцефалопатии табл.4).

### **Этиологические и патогенетические факторы печеночной энцефалопатии:**

1. Церебротоксические вещества, поступающие в циркуляцию из ЖКТ и печени: аминокислоты и продукты их деградации (аммиак, фенолы, меркаптаны и др.), продукты гидролиза и окисления углеводов (молочная, пировиноградная и другие кислоты, ацетон и др.); продукты нарушенного метаболизма жиров (низкомолекулярные кислоты, ГАМК и др.); ложные нейротрансмиттеры (аспарагин, глутамин и др.).

2. Нарушение кислотно-щелочного равновесия и электролитного состава крови: дыхательный и метаболический алкалоз, гипокалиемия, метаболический ацидоз, гипонатриемия, гипохлоремия, азотемия и др.

3. Прочие нарушения гомеостаза и гемодинамики: гипо- и гипергликемия, гипоксия, бактериемия, гиповолемия, дегидратация, портальная гипертензия и коллатеральный кровоток, измененное онкотическое и гидростатическое давление.

Наибольшее обоснование получили три теории развития печеночной энцефалопатии: токсическая, теория ложных нейротрансмиттеров и теория нарушения обмена ГАМК. Токсические вещества (аммиак, фенолы, фенилаланин, тирозин и др.) проникают через гематоэнцефалический барьер, накапливаются в

веществе мозга, приводят к нарушению функций клеток ЦНС и развитию энцефалопатии.

### **Причины**

Каждый больной с симптомами печеночной энцефалопатии, возникшими на фоне цирроза печени, должен быть обследован с целью выявления причин, вызвавших эту симптоматику:

1. Пищеводно-желудочно-кишечное кровотечение.
2. Инфекция: мочевого тракта, грудной клетки, спонтанный бактериальный перитонит (обычно *E. coli* при асците).
3. Лекарства; диуретики (гипокалиемия, гипомагниемия, азотемия), седативные, опиаты, включая кодеин, и др.
4. Прием алкоголя.
5. Прогрессирование основного заболевания.
6. Чрезмерное употребление пищевого белка (только при тяжелых заболеваниях печени).
7. Гепатоцеллюлярная карцинома.
8. Абдоминальный парацентез.

Стадии печеночной энцефалопатии представлены в табл.5.

## Стадии печеночной энцефалопатии

Градация	Признаки
I стадия	Нарушения ритма сна, поведения и настроения. Адинамия. Повышение температуры тела. Геморрагии (носовые, зххимозы). Желтуха (усиление). На ЭЭГ - замедление ритма, увеличение амплитуды.
II стадия	Усиление симптомов I стадии. Сонливость. Неадекватное поведение. Дезориентация во времени. Головокружение, обмороки, Замедленная речь, стереотипные ответы. "хлопающий" тремор, «печеночный» запах изо рта, потливость
III стадия	Ступор. Пробуждается с трудом. Возбуждение (двигательное беспокойство, однообразные возгласы, крики). Бессвязная речь. Выраженная спутанность сознания. Блуждающие движения глазных яблок. Нарушение контакта с больным при адекватной реакции на боль
IV стадия	Кома - потеря сознания. Спонтанные движения и реакции на болевые раздражители в начале комы могут сохраниться, затем исчезают. Расходящееся косоглазие. Отсутствие зрачковых реакций. Патологические (подошвенные) рефлексy. Судороги. Ригидность. На ЭЭГ - замедление ритма, уменьшение амплитуды по мере углубления комы

**Лечение**

Основными правилами лечения ПЭ являются:

## 1. Исключение провоцирующих факторов:

- инфекции, в том числе скрытой, например, асцит-перитонит
- желудочно-кишечных кровотечений
- повышенного потребления белка с пищей
- лекарственных средств, особенно опиатов и бензодиазепинов
- запоров
- дегидратации

- гипокалиемии
- 2. Ограничение белка в пище;
- 3. Освобождение кишечника от азотсодержащих веществ и лекарств;
- 4. Применение препаратов, усиливающих метаболизм аммиака;
- 5. Коррекция аминокислотного состава плазмы.

В комплексном лечении используют средства, снижающие уровень аммиака как в кишечнике, так и в кровеносном русле, а также препараты, улучшающие обезвреживание аммиака в печени. Назначают лактулозу (дозу дюфалака<sup>®</sup> подбирают индивидуально в зависимости от переносимости препарата, начиная с 5–10 мл суспензии 3–4 раза в день — до 120 мл в сутки). Доза подбирается таким образом, чтобы добиться дефекации от 2 до 4 раз в сутки и достичь улучшения общего статуса. Побочными эффектами этого препарата могут быть диспептические явления и вздутие живота. При невозможности приема внутрь 300 мл дюфалака<sup>®</sup> назначается через назогастральный зонд или в клизме. Антибактериальные препараты с целью уменьшения образования токсинов в толстой кишке используют только в случаях умеренной/выраженной энцефалопатии. Чаще всего назначаются препараты ципрофлоксацин (250 мг 2 раза в сутки), рифаксимин (альфанормикс<sup>®</sup>) 400 мг 2 раза в сутки per os. Для усиления обезвреживания аммиака в печени используют препарат L-орнитин-аспартат (Гепа-Мерц<sup>®</sup>). Вводят его внутривенно медленно в дозе 20–40 г/сут (40 г разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят медленно по 4–8 капель в минуту), затем внутрь по 400 мг 2 раза в день в течение длительного времени.

### **Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода**

Кровотечение, обусловленное портальной гипертензией, является одной из наиболее сложных проблем неотложной медицины и требует совместных действий врачей нескольких специальностей: реаниматолога, эндоскописта, хирурга, гепатолога. Подход к лечению таких больных сложен и должен основываться на

едином понимании механизмов, ведущих к формированию портальной гипертензии и развитию кровотечений.

### Патофизиология портальной гипертензии

Портальная гипертензия определяется как повышение давления в портальной (воротной) вене более 12 мм рт.ст. (в норме давление 5–7 мм рт.ст.) (рис.9).

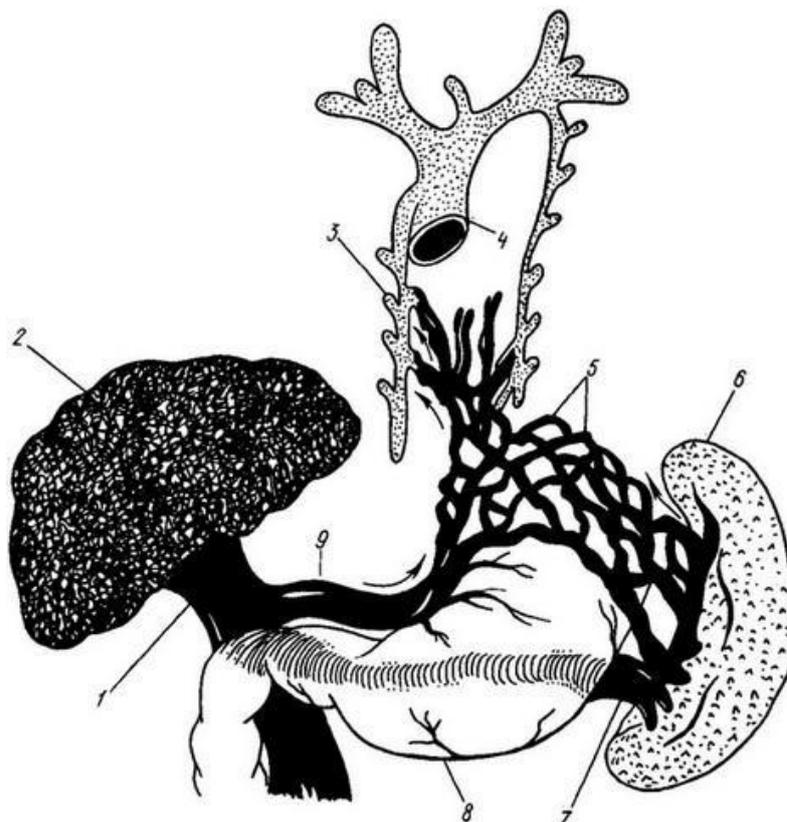


Рис.9. Схема варикозно-расширенных вен пищевода

Ее развитие определяют два основных патогенетических механизма:

1. Увеличение сопротивления портальному току крови (на уровне печени, выше или ниже ее).
2. Увеличение объема портальной крови.

Наиболее частой причиной портальной гипертензии является цирроз печени (табл. 1). Увеличение сопротивления портальному току крови при циррозе возникает в результате действия двух факторов:

а) механический (необратимый) фактор: развитие соединительной ткани и перестройка кровотока в печени;

б) динамический фактор: обратимое сокращение перисинусоидальных миофибробластов и гладкомышечных клеток портоколлатеральных сосудов. Одна из причин – снижение содержания оксида азота (вазодилататора) в интрагепатической циркуляции.

Увеличение объема портальной крови при циррозе печени происходит за счет расширения сосудов внутренних органов (спланхническая вазодилатация) и системной вазодилатации с развитием гиперкинетического типа кровообращения.

Портосистемные коллатерали (рис.10).

Первая группа

- в области перехода защитного эпителия в абсорбирующий:

- гастрозофагеальный переход
- прямая кишка

Вторая группа

- реканализированная фетальная система циркуляции:

- в серповидной связке
- пупочные и околопупочные вены

Третья группа

- ретроперитонеальные коллатерали, соединяющие портальную систему с левой почечной веной

Четвертая группа

- в области перехода брюшины с органов брюшной полости на забрюшинные ткани:

- двенадцатиперстная кишка
- восходящий и нисходящий отдел толстой кишки, сигмовидная кишка
- селезенка
- печень

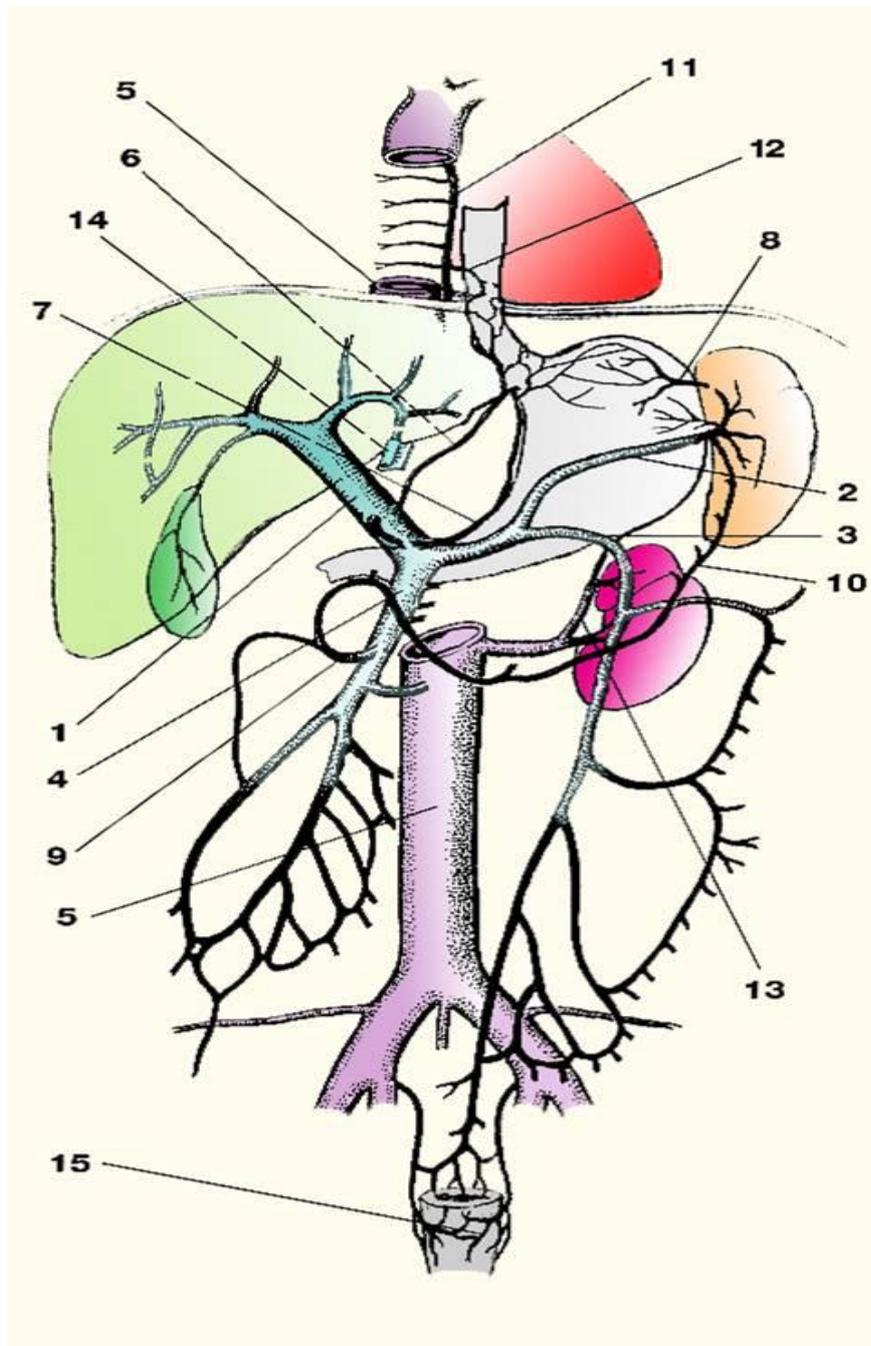


Рис.10. Основные коллатерали при циррозе печени

### **Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП)**

Портальная гипертензия приводит к значительному уменьшению оттока портальной крови по системе печеночных вен, что приводит к формированию

портосистемных коллатералей и сбросу крови в систему нижней и верхней полых вен.

Выделяют четыре основные группы коллатералей. Наибольшее клиническое значение имеют анастомозы в области гастроэзофагеального перехода ввиду частого развития кровотечений.

Относительно причины развития кровотечений именно в этой области существуют две основные гипотезы.

Первая основана на предположении, что кислый гастроэзофагеальный рефлюкс вызывает эрозивные изменения варикозных узлов. Если эрозии становятся достаточно глубокими, наступает разрыв. В настоящее время не получено убедительных данных в пользу этого: у больных с кровотечением из ВРВП отсутствуют признаки эзофагита, давление в нижнем пищеводном сфинктере не уменьшено, а превентивное лечение H<sub>2</sub>-блокаторами рецепторов гистамина неэффективно.

Вторая гипотеза предполагает спонтанный разрыв варикозных узлов. В этом случае варикозный узел рассматривается как эластичная структура, а напряжение стенки узла – важнейший фактор, определяющий наступление разрыва. Напряжение стенки варикса прямо пропорционально интрамуральному давлению и радиусу варикса и обратно пропорционально толщине стенки. В соответствии с этим степень повышения портального давления рассматривается как одна из причин разрыва ВРВП. Дополнительно к этому давление в венах увеличивается при форсированном дыхании, кашле, рвоте. Также одним из факторов, увеличивающим кровоток по системе воротной вены, является прием пищи.

*Первый эпизод кровотечения.* Частота обнаружения ВРВП у больных циррозом печени колеблется от 25 до 80%, составляя в среднем 60%. Ежегодно варикоз развивается у 10–15% больных циррозом. Увеличение размеров вариксов от маленького до большого происходит у 10–20% больных в течение года после первого обнаружения. Процесс формирования ВРВП происходит быстрее при алкогольной этиологии заболевания. Вероятность развития кровотечения в течение первого года после выявления ВРВП представлена на рис.11.

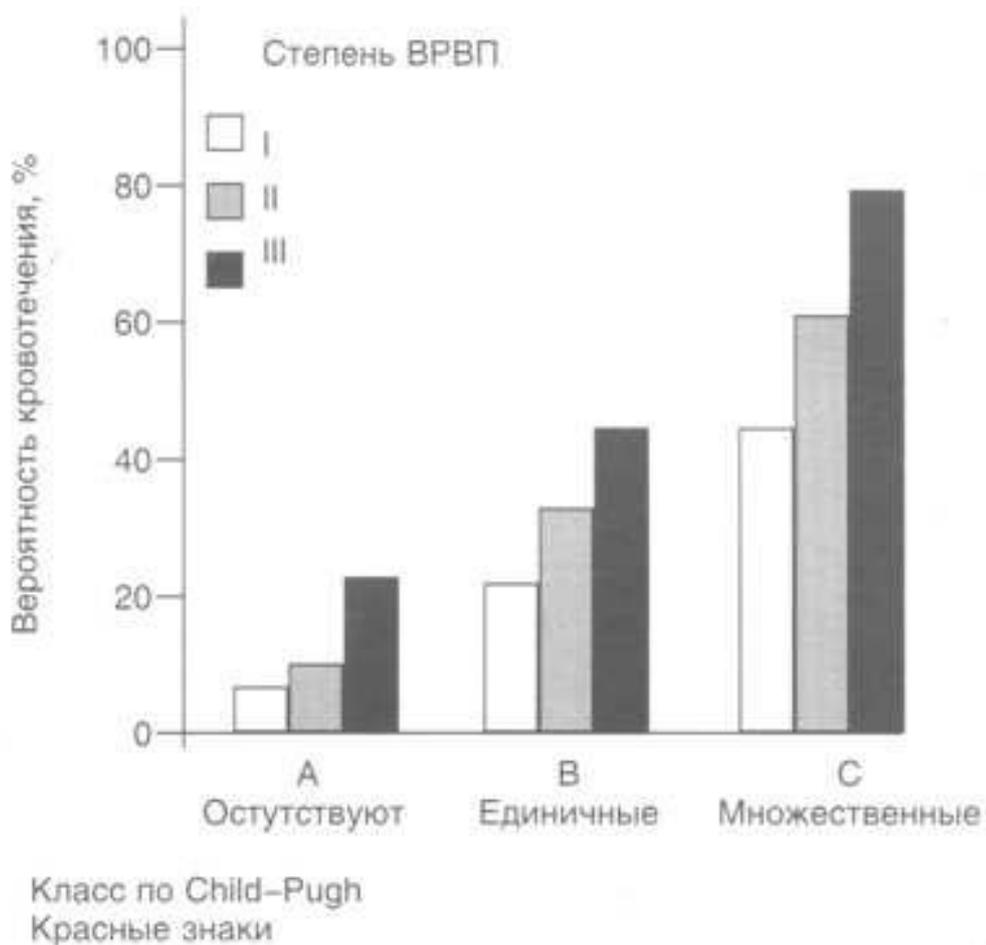


Рис.11. Вероятность кровотечения из ВРВП в течение года.

Кровотечения развиваются только у половины больных с варикозом. Наибольший риск кровотечения приходится на первый год после обнаружения ВРВП. Частота развития кровотечений коррелирует со следующими признаками:

- Эндоскопические знаки:
- большой размер вариксов;
- так называемые красные знаки (красные рубцы, вишнево-красные пятна, кровяные кисты);
- наличие желудочных вариксов.
- Употребление алкоголя больными алкогольной болезнью печени.
- Тяжелый цирроз (класс С) по классификации Чайлд-Пью.

Летальность при кровотечении из ВРВП составляет около 40%, обуславливая половину всех смертей больных циррозом. Наиболее высокая частота летальности

при первом эпизоде кровотечения. Она напрямую коррелирует со степенью декомпенсации функции печени. Дополнительными факторами плохого прогноза являются:

- цирроз, осложненный алкогольным гепатитом;
- гепатоцеллюлярная карцинома;
- тромбоз воротной вены.

*Рецидив кровотечения.* Первый эпизод кровотечения представляет значительный риск повторного кровотечения. Примерно у двух третей больных развивается рецидив. Максимальный риск рецидива приходится на первые дни после первого эпизода. Риск начинает снижаться, но остается еще значительно повышенным в следующие 2–3 мес.

Факторы риска повторного кровотечения:

- высокий уровень портального давления;
- степень декомпенсации функции печени;
- возраст старше 60 лет;
- тяжелый первый эпизод кровотечения;
- почечная недостаточность;
- большой размер вариксов;
- активное кровотечение в момент срочной эндоскопии при первом кровотечении.

Высокое портальное давление является одним из определяющих факторов рецидива кровотечения. Предполагается, что вторичные гемодинамические изменения в спланхнической циркуляции после кровотечения могут способствовать поддержанию высокого уровня портального давления. К таким изменениям относятся:

- повышение портоколлатеральной резистентности при гипотензии;
- спланхническая вазодилатация на наличие крови в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- повышение портального давления в ответ на заместительную терапию продуктами крови.

Совместно эти факторы вызывают вторичное повышение портального давления, которое приводит к рецидиву кровотечения.

### **Другие источники кровотечения при портальной гипертензии**

*Варикозное расширение вен желудка (ВРВЖ).* Кровотечение из ВРВЖ составляют 20–30% всех варикозных кровотечений. Частота развития желудочных вариксов у больных с портальной гипертензией колеблется от 6 до 78%. Такая вариабельность объясняется различной этиологией портальной гипертензии и ограничениями диагностической техники. ВРВЖ чаще развивается при подпеченочной форме портальной гипертензии, чем при циррозе. У больных циррозом ВРВЖ часто развивается после эндоскопической склеротерапии вен пищевода. Эндоскопическое ультразвуковое исследование имеет преимущество перед обычной гастроскопией в обнаружении желудочных вариксов. Кровотечения из желудочных вариксов развиваются более редко, чем из пищеводных. Однако тяжесть кровотечений и смертность, особенно из фундальных вариксов, выше. Эти кровотечения практически невозможно остановить эндоскопическими методами.

*Портальная гипертензионная гастропатия* представляет еще одно проявление гипердинамической циркуляции при портальной гипертензии. Морфологически характеризуется расширением подслизистых и субсерозных вен.

У больных циррозом частота развития портальной гипертензионной гастропатии составляет 50–60%. Кровотечения при гастропатии являются второй по частоте причиной кровотечений у больных циррозом. Они могут проявлять себя как острое кровотечение или как хроническая железодефицитная анемия. Рецидивы кровотечений развиваются у 62–75% больных. Склеротерапия ВРВП увеличивает частоту и тяжесть гастропатии.

Портальная гипертензионная гастропатия классифицируется от умеренной до тяжелой. Изменения могут происходить в любом отделе желудка, но обычно наиболее тяжелые обнаруживаются в теле. Умеренная гастропатия характеризуется мозаичным рисунком слизистой желудка с множественными полями гиперемии,

окруженными тонкой белой ретикулиновой сетью – так называемая змеиная кожа. Это наиболее частая и достаточно специфичная эндоскопическая картина. Другие признаки умеренной гастропатии: маленькие розовые пятна и поверхностная эритема на желудочных складках, приводящие к очерчиванию складок в виде лент. При тяжелой гастропатии появляются отдельные вишнево-красные пятна, эрозии или диффузный геморрагический гастрит.

*Варикозное расширение вен прямой кишки и эктопические вариксы* являются редкими источниками кровотечения при портальной гипертензии, однако представляют значительные трудности для контроля кровотечения.

### **Консервативная терапия портальной гипертензии**

Основные цели лечения:

- остановка кровотечения;
- возмещение кровопотери;
- лечение коагулопатии;
- предотвращение рецидивов кровотечения;
- предотвращение ухудшения функции печени и осложнений, обусловленных кровотечением (инфекции, печеночная энцефалопатия) .

Схема лечения кровотечения вследствие портальной гипертензии представлена на рис.12.

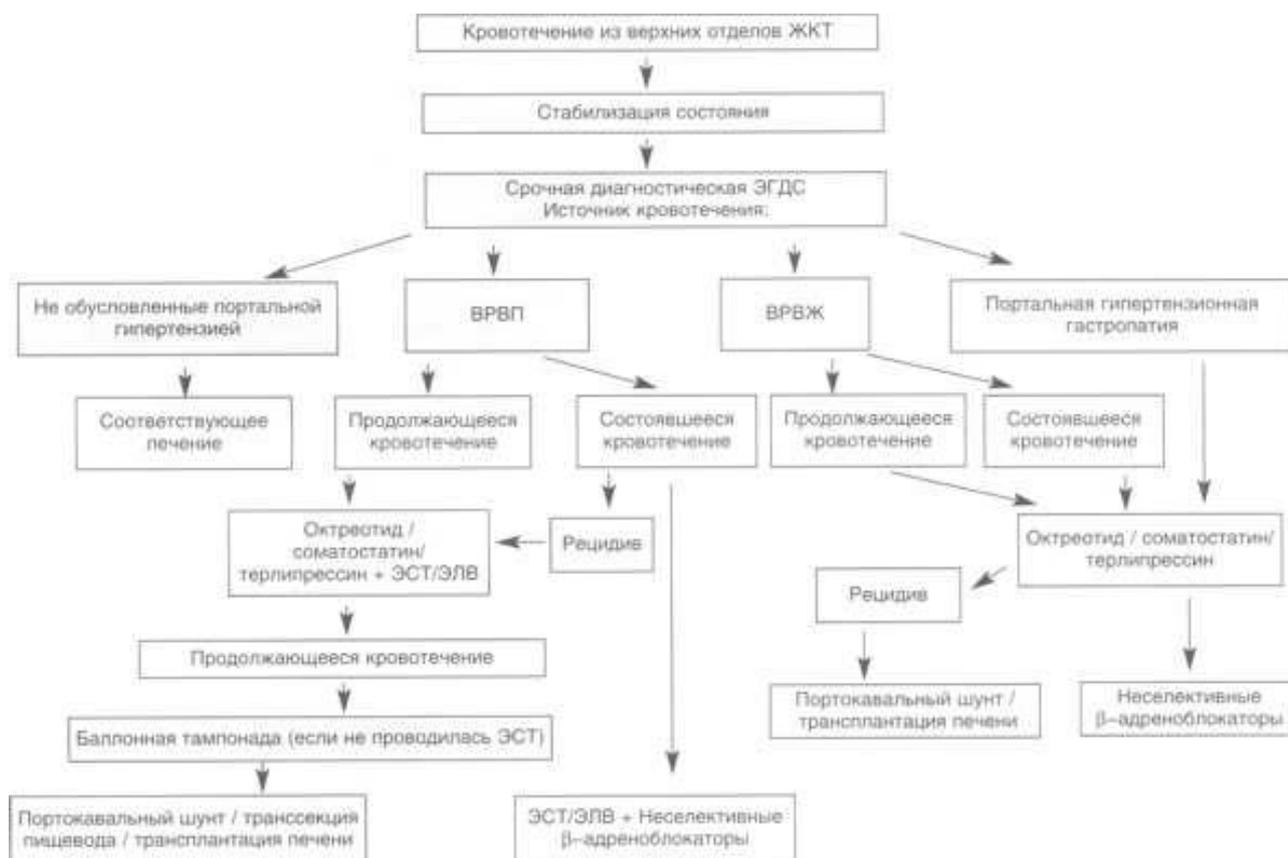


Рис.12. Схема лечения кровотечений, обусловленных портальной гипертензией

Одной из основных целей лечения является остановка кровотечения. С развитием представлений о патогенезе кровотечений, при портальной гипертензии в последние годы в структуру лечения помимо средств локальной остановки кровотечения обязательно включается фармакотерапия, направленная на снижение портального давления. В соответствии с механизмом снижения портального давления все лекарственные средства можно разделить на две основные группы.

**Вазодилататоры.** Механизм действия – влияние на динамический компонент портальной резистентности (в частности, расслабление перисинусоидальных миофибробластов и гладкомышечных клеток портоколлатеральных сосудов). К препаратам этой группы относятся нитраты – изосорбид 5-мононитрат. В качестве монотерапии нитраты используются редко и обычно применяются в комбинации с вазопрессином.

Вазоконстрикторы. Снижают портальное давление, вызывая спланхническую вазоконстрикцию, уменьшают объем портальной крови.

К прямым вазоконстрикторам относится вазопрессин и его синтетический аналог терлипрессин (Реместип®). Эти препараты непосредственно воздействуют на гладкомышечные клетки сосудов.

Высокая частота серьезных побочных эффектов в результате системного действия вазопрессина (сердечная, церебральная, мезентериальная ишемия, артериальная гипертензия, флебиты), даже при одновременном введении нитратов, ограничивает его широкое использование (в Европе не используется). Терлипрессин (Реместип®) имеет меньшее число побочных эффектов, чем вазопрессин, и используется значительно чаще. Препарат рекомендовано вводить при кровотечении из ВРВ пищевода по следующей схеме: сразу же при поступлении – через каждые 4 часа из расчет 1,0 мг/кг при массе тела менее 50 кг; 1, 5 мг/кг при массе тела от 50 до 70 кг; 2 мг/кг при массе тела более 70 кг. Со 2 по 5 сутки терлипрессин назначается в половинной дозе от начальной.

Механизм действия непрямых вазоконстрикторов связан с ингибированием активности эндогенных вазодилататоров (в частности, глюкагона). К этой группе относится соматостатин и его синтетический аналог октреотид. Использование соматостатина и октреотида в лечении кровотечений, обусловленных портальной гипертензией, объясняется следующими факторами.

1. Локальность эффекта: уменьшение кровотока в спланхнической циркуляции при незначительном влиянии на системное кровообращение. Это значительно ограничивает число побочных эффектов и позволяет использовать препараты в лечении сильных кровотечений у больных с нестабильной гемодинамикой.

2. Нивелирование спланхнической гиперемии в ответ на прием пищи или попадание крови в ЖКТ.

3. Нивелирование повышения портального давления в ответ на заместительную терапию продуктами крови.

Два последних эффекта во многом объясняют эффективность октреотида® в профилактике ранних рецидивов кровотечений.

Период полувыведения соматостатина составляет 2–3 мин, что требует длительной внутривенной инфузии препарата для поддержания его эффекта. Октреотид® имеет более длительный период полувыведения – 72–98 мин и может применяться как внутривенно, так и подкожно, что определяет преимущество его использования перед соматостатином (рис.13).

К наиболее частым побочным эффектам октреотида® относятся боль и жжение в месте инъекции, боли в животе, диарея.



Рис.13. Октреотид® в стратегии лечения кровотечений

Все лечебные мероприятия в соответствии с необходимостью выполнения определенной задачи можно разделить на три этапа.

*I этап. Стабилизация показателей гемодинамики и проведение диагностической эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).*

Для возмещения кровопотери катетеризируется периферическая или центральная вена. Устанавливается назогастральный зонд с целью оценки тяжести кровотечения и промывания желудка перед эндоскопией. В лечении коагулопатии

используется свежемороженая плазма и витамин К. Больным с высоким риском развития инфекционных осложнений проводится антибиотикотерапия.

Эмпирическое применение октреотида<sup>®</sup> на этом этапе позволяет остановить кровотечение из ВРВП у 69% больных (против 54% в контрольной группе) в течение первых 2–5 ч введения. Этого времени обычно достаточно для стабилизации гемодинамики и проведения экстренной диагностической ЭГДС. Остановившееся кровотечение в значительной степени облегчает эндоскопический осмотр.

#### *II этап. Остановка кровотечения и предотвращение рецидивов.*

Если источником кровотечения являются ВРВП, для остановки кровотечения и предотвращения рецидивов используется эндоскопическая склеротерапия (ЭСТ) или эндоскопическое лигирование вен (ЭЛВ).

Обе процедуры позволяют остановить кровотечение у 75–91% больных. В настоящее время предпочтение отдается ЭЛВ, что объясняется более низкими показателями летальности от тяжелых осложнений, связанных с проведением процедуры.

Рецидивы кровотечений после эндоскопической терапии развиваются примерно у 40% больных. Применение октреотида<sup>®</sup> без эндоскопического лечения на этом этапе оправдано у больных без признаков активного кровотечения на момент диагностической ЭГДС. Октреотид<sup>®</sup> вводится первоначально внутривенно болюсно в дозе 50–100мкг, затем переходят на длительную внутривенную инфузию в дозе 25–50мкг/ч в течение 5–7 дней.

В условиях неотложной медицины для остановки продолжающегося кровотечения из ВРВП наиболее часто используются зонд Блэкмора (баллонная тампонада) (рис.14). Его эффективность в начальном контроле кровотечения (24–48 ч) составляет 80–84%. Ранние рецидивы кровотечения развиваются более чем у половины больных. Баллонная тампонада – это временная процедура, которая создает определенный запас времени для стабилизации состояния пациента и определения дальнейшей тактики лечения.

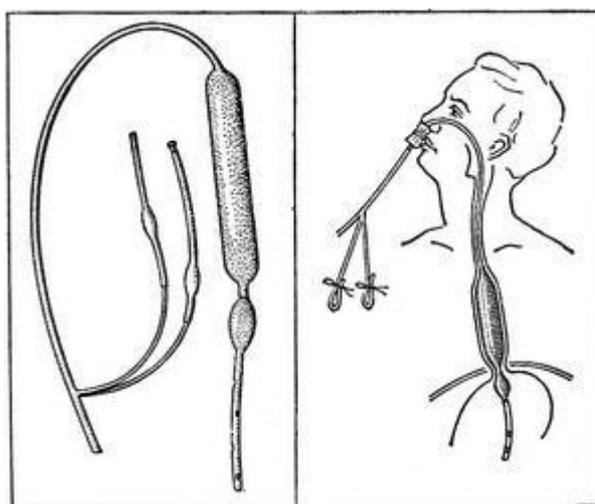


Рис. 2.

Рис. 3.

Рис.14. Схема установки зонда Блекмора.

Для предотвращения поздних рецидивов кровотечения используются неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол) под контролем частоты сердечных сокращений (чсс). Допустимо снижение чсс до 58-60 в мин..

Если кровотечение, обусловленное портальной гипертензией, не удастся контролировать баллонной тампонадой, эндоскопическими методами и фармакотерапией, переходят к *хирургическому лечению*. Могут выполняться: транссекция пищевода, эндоваскулярная эмболизация вен, трансъюгулярное внутрипеченочное портокавальное шунтирование или другие виды шунтов. При необходимости рассматривается вопрос о трансплантации печени.

### **Хирургические методы лечения портальной гипертензии**

Особое значение имеют эндоваскулярные методы лечения, которые в последние годы находят все более широкое применение в лечении больных с портальной гипертензией.

К ним относятся:

1. Эндоваскулярная эмболизация варикозных вен пищевода и желудка
2. TIPS – эндоваскулярное наложение внутрипеченочного порто-кавального шунта

3. Эндоваскулярная редукция селезеночного/печеночного кровотока (парциальная эмболизация селезеночной/печеночной артерии)

4. Эндопротезирование печеночных и нижней полой вен

Эндоваскулярную эмболизацию варикозных вен пищевода и желудка выполняют при кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка или при угрозе его возникновения. Через небольшой прокол на коже в воротную вену проводят тонкий катетер и устанавливают его в варикозно-расширенных венах. Через катетер вводят эмболизационные спирали, которые полностью закрывают варикозно-расширенные сосуды (рис.15). Эффективность эмболизации достаточно высока. Практически у всех больных прекращается кровотечение и резко снижается риск его рецидива.

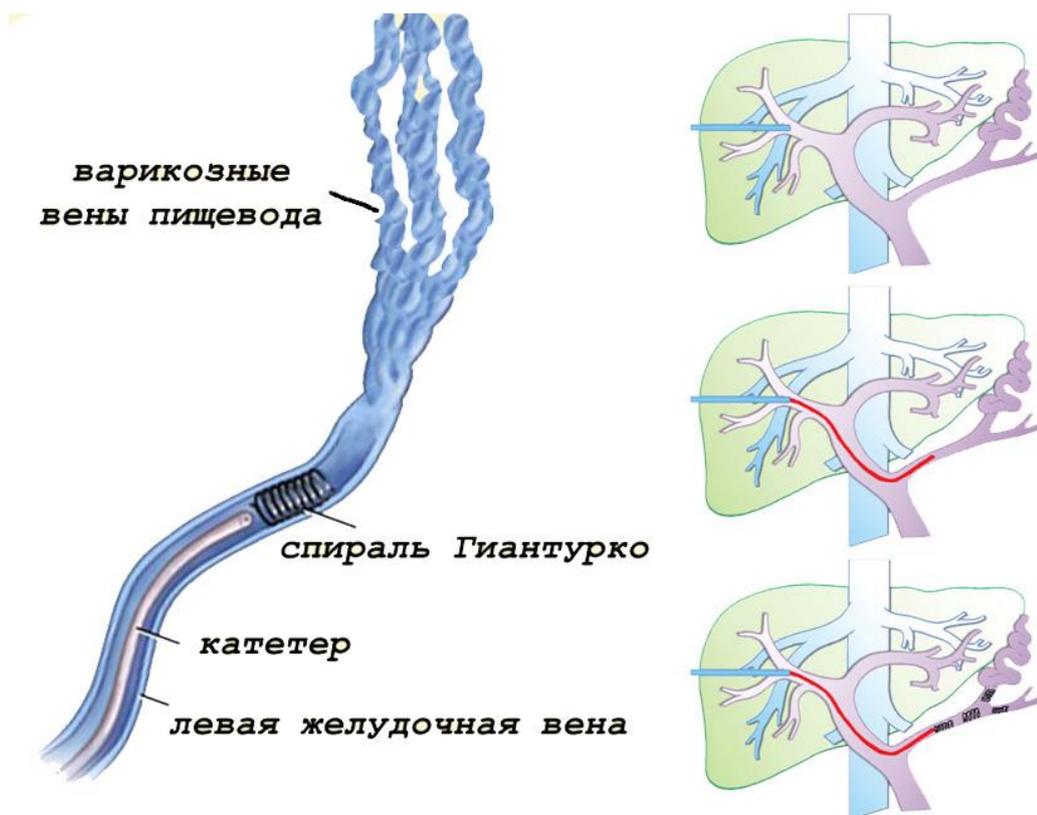


Рис.15. Эндоваскулярная эмболизация варикозных вен пищевода и желудка

Эндоваскулярное наложение внутripеченочного порто-кавального шунта TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunting*) — это искусственное

внутрипеченочное соустье между воротной и печеночной веной. ТИПС создает прямой сброс крови по относительно безопасному пути, обеспечивая декомпрессию системы воротной вены. Это довольно сложное в техническом отношении вмешательство, которое доступно только опытным эндоваскулярным хирургам. Для выполнения ТИПС производится прокол ткани печени из печеночной вены в воротную. В образовавшееся соустье устанавливают металлический каркас – стент, который не позволяет шунту закрыться (рис.16).

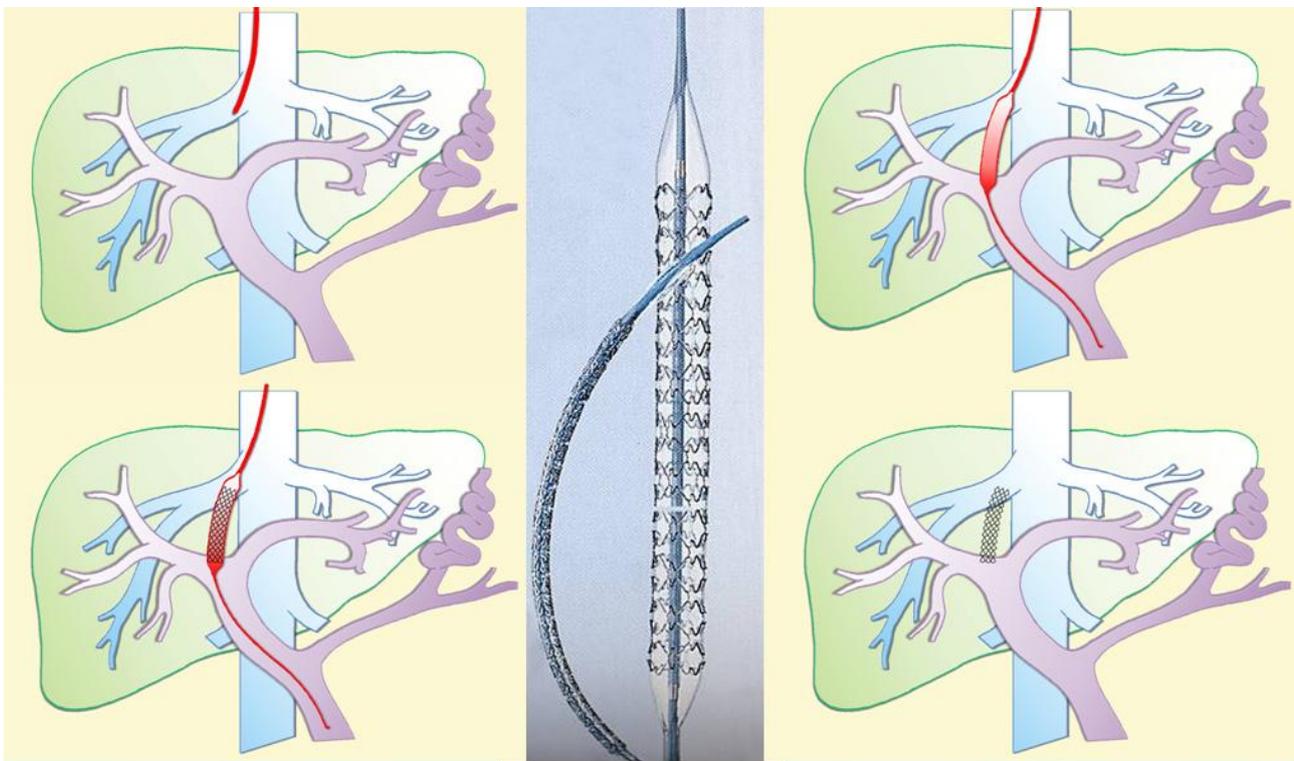


Рис.16. Установка ТИПС

*Эндоваскулярная редукция селезеночного/печеночного кровотока (парциальная эмболизация селезеночной/печеночной артерии)* Одним из способов уменьшения степени выраженности портальной гипертензии является снижение артериального притока путем редукции селезеночного кровотока. Для этого чрескожным доступом (пункция бедренной артерии) в селезеночную артерию вводят спирали, которые не перекрывают ее просвет полностью, а лишь уменьшают объем кровотока. Таким

образом, уменьшается приток, а следовательно и отток крови от селезенки в воротную вену. Функция селезенки при этом не страдает.

*Эндопротезирование печеночных и нижней полой вен.* Если причиной портальной гипертензии является болезнь или синдром Бадда-Киари, возможно выполнение эндопротезирования воротной или нижней полой вен. Для этого в суженные или закупоренные вены устанавливаются стенты, восстанавливающие их просвет. Важно отметить, что при этом устраняется сама первопричина портальной гипертензии, а также ее вторичные симптомы.

### **Первичная профилактика кровотечений**

Проводится у больных циррозом печени класса А и В по Чайлд-Пью с крупными ВРВП или при тяжелой портальной гипертензионной гастропатии. Используются неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол, надолол, тимолол), которые позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40%. Препарат назначается в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25% либо до 55 ударов в минуту (при исходно низком пульсе). При наличии противопоказаний альтернативой является применение изосорбида 5-мононитрата. Профилактическое эндоскопическое лечение не рекомендуется.

Портосистемное шунтирование значительно уменьшает риск первого кровотечения. Однако увеличивается частота развития печеночной энцефалопатии и печеночной недостаточности, также уменьшается выживаемость. Поэтому профилактическое шунтирование не нашло широкого применения для предотвращения первого кровотечения.

Наличие ВРВП само по себе не является показанием для трансплантации печени. Решение вопроса о трансплантации принимается с учетом степени декомпенсации функции печени и общего состояния больного.

К первичной профилактике также можно отнести методы, направленные на уменьшение заболеваемости гепатитами и циррозами печени.

## Гепатопульмонарный синдром

Частота гепатопульмонарного синдрома (ГПС) составляет при циррозе печени 13 % - 15 %. Пациенты жалуются на одышку в покое, особенно стоя, наблюдаются тахипное, низкая насыщенность кислорода крови, определяемую пульс – оксиметром. Триада – хроническое заболевание печени, внутривегочное расширение сосудов, и повышение альвеолярно-артериального градиента и характеризует гепатопульмонарный синдром. Диагностировать у пациентов гепатопульмонарный синдром очень важно, потому что это влияет на прогноз летальности – выживаемость при развитии этого синдрома составляет в среднем 2,5 года. Начальная диагностика предполагаемого гепатопульмонарного синдрома включает определение насыщения крови кислородом /измерение  $P_{aO_2}$ , выполненное у пациента лежащего на спине/. Показатель меньше чем 70 мм Hg характерен для гепатопульмонарного синдрома.

Диагноз гепатопульмонарного синдрома подтверждается фактом наличия легочной гипертензии, диагностированной с помощью инфузии технеция<sup>99</sup>, легочной ангиографии, контрастной эхокардиографии. Появление контраста (пузырьков или краски) в левом желудочке, после его появления в правом предсердии, доказывает интрапульмонарный шунт.

Лечение пациента с гепатопульмонарным синдромом сложное. Факторы способствующие обратному развитию синдрома включают-молодой возраст, степень гипоксемии, нормализацию сосудистых нарушений, выявленных на ангиограммах, и хороший ответ на 100%-ый кислород ( $P_{aO_2} > 200$  мм Hg). Пациенты с гепатопульмонарным синдромом, как было уже отмечено, требуют большей вентиляционной поддержки и более длительного пребывания в отделении интенсивной терапии.

## Остеопороз

Остеопороз чреват серьезными последствиями (переломы бедра, позвоночника могут привести к деформации и болям). У пациентов с хроническими заболеваниями печени увеличивается риск развития остеопороза от разнообразных

причин, включая и влияние алкоголя на костную массу, недостаточность питания, витаминную мальабсорбцию, сидячий образ жизни, использование кортикостероидов. Женщины с клинически доказанным циррозом печени, более вероятно, будут страдать ранней менопаузой и увеличенным риском остеопороза. Курение также увеличивает риск остеопороза. Все пациенты, которых рассматривают в группе риска по остеопорозу, должны быть обследованы с использованием костной денситометрии. Пациенты, у которых имеет место остеопороз, должны лечиться кальциевыми добавками. Женщины пременопаузального и постменопаузального периода должны получать гормональную заместительную терапию, если нет противопоказаний вследствие их токсического действия на печень. Мужчины должны быть обследованы на гипогонадизм. Использование кортикостероидов должно быть сведено к минимуму, как у мужчин так и у женщин.

### Зуд

Хотя зуд наиболее типично связан с холестатическими заболеваниями печени, это также часто сопровождает пациентов с декомпенсированным циррозом печени другого происхождения, особенно вследствие гепатита С (HCV). Как предполагают, существуют два механизма развития кожного зуда. Субъективное усиление кожного зуда обусловлено желчными кислотами, которые связываются холестирамином, вовлекая это вещество в метаболический процесс. Последние данные позволяют сделать предположение об опосредованном механизме.

Снижение уровня желчных кислот обычно начинается с применения холестирамина. 90% пациентов отвечают на эту первую фазу терапии. Стартовая доза – 4 г за 30 минут до приёма пищи. Дополнительные 4 грамма должны быть приняты после завтрака. Если нет никакой реакции в течение 3 – 4 дней, ежедневная доза увеличивается на 4 г.

Другие терапевтические схемы включают антигистаминные препараты типа гидроксизина или дифенгидрамина. Доза антигистаминных препаратов должна титроваться по клиническому улучшению и эффекту седатации. Из-за их

седативных свойств антигистаминные средства особенно полезны для снятия ночного зуда в дополнение к специфической терапии.

Существуют другие терапевтические схемы, которые необходимо использовать у тех 10 % пациентов, которые не отвечают на холестирамин. Это рифампицин в стартовой дозе до – 150 мг, перорально два раза в день; доза может быть увеличена до 10 мг/кг. Почти 50 % пациентов с зудом отвечают на рифампицин. Результат может быть получен уже на 5 – 7 день, но у большинства пациентов, которые отвечают на терапию, улучшение наступает на 30 день. Из-за неблагоприятного эффекта на костный мозг и токсичность для печени, пациенты должны проводить регулярные анализы крови и печёночные пробы. Важным дополнением в лечении зуда может стать урсодезоксихолевая кислота (урсосан<sup>®</sup>) в стартовой дозе – 13 – 15 мг/кг в день. При лечении рефрактерного зуда используются также опиатные антагонисты. Налоксон – опиатный антагонист, достаточно эффективен в лечении зуда. Его применение ограничивают высокая стоимость и необходимость в непрерывном парентеральном введении. Налмефин – опиатный антагонист, который принимается перорально – эффективен против зуда. Другой пероральный опиатный антагонист – налтрексон. Мальабсорбция жирорастворимых витаминов часто сопровождает зуд как проявление холестаза. Витамин К (фитоменадион – викасол<sup>®</sup>) должен использоваться для коррекции пролонгированного протромбинового времени и сниженного протромбинового индекса. Необходимо пероральное замещение витаминов А и D. Рекомендуемая доза витамина А – 10 000 – 20 000 единиц ежедневно, витамина D – от 0.5 до 2 мг ежедневно. Чрезмерных доз необходимо избегать ввиду возможного их токсического воздействия на печень.

## **Прогноз**

Цирроз печени может протекать с длительными клиническими ремиссиями, возможна стабилизация процесса. Сформировавшийся активный цирроз печени неизлечим, он приводит к смерти вследствие печеночноклеточной недостаточности, кровотечений из расширенных вен, интеркуррентных инфекций.

Профилактика цирроза печени состоит в устранении или ограничении действия этиологических факторов, своевременном распознавании и лечении хронического гепатита и жирового гепатоза. При циррозе печени важно задержать прогрессирование заболевания и обеспечить профилактику осложнений.

Трудоспособность больных циррозом печени на ранней стадии ограничена, на стадии сформированного цирроза в большинстве случаев утрачивается.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Тестовые задания

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. НАИБОЛЕЕ СПЕЦИФИЧНЫМ ТЕСТОМ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) проведение динамической сцинтиграфии
- 2) определение трансаминаз
- 3) определение щелочной фосфатазы
- 4) определение конъюгированного билирубина
- 5) определение неконъюгированного билирубина
- 6) определение гаммаглутаминтранспептидазы

2. ИЗ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ МЕНЬШЕ ВСЕГО ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ СТРАДАЕТ

- 1) фибриноген
- 2) тромбин
- 3) фактор V
- 4) антигемофильный глобулин
- 5) фактор VII
- 6) фактор 8

3. ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ БЕЛКОВ ВЫЯВЛЯЕТ

- 1) повышение альбумина
- 2) значительное увеличение  $\beta_1$ -глобулина
- 3) повышение  $\gamma$ -глобулина
- 4) отсутствие  $\beta$ -глобулина
- 5) отсутствие  $\beta_2$ -глобулина

4. ТИМОЛОВАЯ ПРОБА НАХОДИТСЯ В БОЛЬШОЙ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ В СЫВОРОТКЕ УРОВНЯ

- 1) альбумина
- 2) фибриногена
- 3)  $\beta$ -глобулина
- 4)  $\gamma$ -глобулина
- 5) билирубина

5. НАИБОЛЕЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ ТЕСТОМ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРСПЛЕНИЗМА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) определение билирубина в сыворотке крови
- 2) проведение динамической сцинтиграфии с радиофармпрепаратом
- 3) определение АСТ в сыворотке крови
- 4) определение щелочной фосфатазы в сыворотке крови
- 5) определение количества гранулоцитов и тромбоцитов в крови

6. ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ К ПРОВЕДЕНИЮ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПАРААБДОМИНОЦЕНТЕЗА ЯВЛЯЕТСЯ НАЛИЧИЕ

- 1) лихорадки у больного циррозом печени с асцитом
- 2) нарастания симптомов печеночной энцефалопатии у больного циррозом печени с асцитом
- 3) синдрома гиперспленизма
- 4) признаков перитонита
- 5) желудочно-кишечного кровотечения

7. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, ФОРМИРУЮЩИЙСЯ ПРИ КОНСТРИКТИВНОМ ПЕРИКАРДИТЕ, ОБЫЧНО ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) упорным асцитом
- 2) высоким венозным давлением
- 3) резкой одышкой, набуханием шейных вен, цианозом
- 4) гиперспленизмом
- 5) желтухой

8. ПОДПЕЧЕНОЧНАЯ ЖЕЛТУХА ВОЗНИКАЕТ ПРИ

- 1) стенозе большого дуоденального сосочка
- 2) склерозирующем холангите
- 3) холедохолитиазе
- 4) доброкачественной стриктуре желчного протока
- 5) опухолях билиарной системы

9. ПРИ КРОВОТЕЧЕНИИ ИЗ РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА НЕОБХОДИМО ИСПОЛЬЗОВАТЬ

- 1) зонд Блекмора
- 2) переливание крови с целью возмещения потерь
- 3) ингибиторы протонной помпы
- 4) блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов
- 5) склеротерапию

10. ДЛЯ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА ПРИ ПОСТЦИРРОТИЧЕСКОМ АСЦИТЕ ХАРАКТЕРНЫМИ СИМПТОМАМИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) лихорадка
- 2) абдоминальные боли
- 3) нарастание асцита
- 4) углубление энцефалопатии
- 5) парез кишечника
- 6) положительный симптом Щеткина-Блюмберга

11. ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА ОБЯЗАТЕЛЬНЫМИ ПРИЗНАКАМИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) зуд кожи
- 2) увеличение активности щелочной фосфатазы

- 3) конъюгированная гипербилирубинемия
- 4) стеаторея
- 5) гиперхолестеринемия

12. СПЛЕНОМЕГАЛИЯ С ЖЕЛТУШНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЛИМФОАДЕНОПАТИИ ПОЗВОЛЯЕТ ЗАПОДОЗРИТЬ

- 1) хронический гепатит
- 2) цирроз печени
- 3) гемолитическую желтуху
- 4) острый вирусный гепатит
- 5) инфекционный мононуклеоз

13. ПЕРЕХОД ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ ХАРАКТЕРИЗУЕТ

- 1) варикозное расширение вен пищевода
- 2) спленомегалия
- 3) желтуха
- 4) гипоальбуминемия
- 5) гипербилирубинемия

14. ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЙ И ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ПОРТАЛЬНЫЙ БЛОК ПОМОГАЕТ ПРОВЕДЕНИЕ

- 1) селективной ангиографии
- 2) эндоскопической ретроградной ХПГ
- 3) ультразвуковой доплерометрии
- 4) компьютерной томографии
- 5) лапароскопии с биопсией

15. ПРИ КАРДИАЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ РЕДКО ВСТРЕЧАЮТСЯ

- 1) кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода
- 2) увеличенная печень
- 3) желтуха
- 4) асцит
- 5) отеки

## Ситуационные задачи

Задача 1. Пациент, 31 год, жалуется на слабость, снижение работоспособности, плохой аппетит, недомогание, временами апатию. Подобные жалобы беспокоят на протяжении последних 2-х лет. Связывал их развитие с усталостью (работает в течение нескольких лет менеджером без отпусков с ненормированным рабочим днем). В анамнезе хронический гастрит, в детстве - дискинезия желчного пузыря. Кроме того сообщил, что несколько лет тому назад имелся непродолжительный период внутривенного употребления наркотиков. В настоящее время наркотики не употребляет, алкоголем не злоупотребляет. При обследовании: повышенного питания, кожа и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Над легкими хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ч.с.с.= 66 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени и селезенки не увеличены. Ан. Крови и мочи без патологии. В биохимическом анализе крови отмечается повышение АЛТ в 2 раза выше нормы, АСТ в 1,5 раза выше нормы при нормальных значениях белка, протромбина, холестерина, мочевины, креатинина, билирубина. Hbs антиген отрицательный, HCV Ab – положительные.

УЗИ печени - диффузные изменения по типу жирового гепатоза. Желчный пузырь с несколько утолщенными стенками, в его просвете гомогенная желчь. Поджелудочная железа без патологии. Селезенка размерами 132 и 90 мм.

1. Каков предварительный диагноз?
2. Есть ли признаки уже сформировавшегося цирроза печени?
3. Какое исследование необходимо провести для уточнения диагноза?
4. Какое лечение вы планируете назначить?

Задача 2. Пациентка, 53 лет, жалуется на желтушность кожи и слизистых, кожный зуд, усиливающийся при контакте с водой, неприятный привкус во рту, слабость, недомогание, периодически субфебрилитет. В детстве перенесла корь. В течение последнего полугодия беспокоил сильный кожный зуд, в течение последних 2-х месяцев появилась и нарастает желтуха, выявлен субфебрилитет. Была госпитализирована в инфекционный стационар, где диагноз инфекционных гепатитов отвергнут, и больная с подозрением на механическую желтуху переведена в хирургическое отделение.

При обследовании в хирургическом отделении (ЭГДС, УЗИ, КТ) механическая природа желтухи исключена. В биохимическом анализе крови повышение билирубина, преимущественно за счет его прямой фракции, АЛТ и АСТ увеличены в 1,5 - 2 раза (в динамике), увеличение уровня щелочной фосфатазы до 8 норм. Протромбин, альбумины в пределах нормы, отмечается резкое увеличение уровня холестерина.

1. Каков Ваш предварительный диагноз?
2. Какое исследование необходимо для подтверждения диагноза?
3. Какое лечение необходимо назначить?

Задача 3. У пациента 25 лет несколько месяцев тому назад при диспансерном осмотре обнаружено повышение АЛТ в 3 раза выше нормы. По данным дополнительного исследования Установлено: удлинение теста чисел до 40 сек., диаметр воротной вены 14 мм, размеры селезенки 140 и 70 мм; уровень альбумина в сыворотке крови 35г/л; положительные HCV Ab, положительная PCR RNA HCV. Коагулограмма не изменена.

1. Каков Ваш диагноз?
2. Тактика ведения? Показана ли пациенту противовирусная терапия?

Задача 4. Пациент 42 лет. Направлен в приемное отделение с жалобами на выраженную слабость, головокружение, вздутие живота, повышение температуры до 37,9 градуса, тошнота. Был однократно жидкий стул. Считает себя больным два дня – после переизбытка и употребления алкоголя. В анамнезе эпизоды длительного злоупотребления алкоголем. При объективном осмотре выявлены: Вялый, апатичный, гиперемия лица и ладоней, сосудистые звездочки на туловище, желтушность склер, тахикардия, асцит, незначительная разлитая болезненность при пальпации всех отделов брюшной полости. В анализе крови гемоглобин 120 г/л, лейкоциты 8000 в 1 мкл; альбумин 18 г/л, протромбиновый индекс 42. На Узи – уменьшение размеров правой доли и гипертрофия левой доли печени, асцит до 5 л.

1. Каков Ваш предварительный диагноз?
2. Какие исследования необходимы для подтверждения диагноза?
3. Какое лечение показано пациенту?

Задача 5. Пациентка 18 лет, студентка. Обратилась к участковому терапевту с жалобами на слабость, плохой аппетит, повышенную утомляемость, появление угревой сыпи на лице. Больна около 3 месяцев. При обследовании обнаружено увеличение АЛТ до 11 норм, АСТ до 6 норм, ЩФ и ГГТ в норме, билирубин 22 мкмоль/л. С целью исключения острого вирусного гепатита консультирована инфекционистом, данных за острые вирусные гепатиты не выявлено, маркеры вирусов гепатитов А, В, С отрицательные. При дополнительном обследовании по УЗИ выявлены асцит до 1 л, неровность контуров печени, диаметр воротной вены 14 мм, селезеночной вены до 12 мм, спленоренальные шунты. В общем анализе крови – СОЭ 54 мм/час, тромбоциты 110 000 в 1 мкл, другие показатели без отклонений.

1. Каков Ваш предварительный диагноз?
2. Какие исследования необходимы для подтверждения диагноза?
3. Какое лечение показано пациентке?

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ И СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

### Тестовые задания

1.	3, 6	6.	3	11.	1,2,4,5
2.	4, 6	7.	3	12.	3
3.	3	8.	1,2,3,4,5	13.	1,3
4.	4	9.	1,3,5	14.	1,3,4
5.	5	10.	1,2,3,4,5	15.	3

### Ситуационные задачи

#### Задача 1.

1.Вероятнее всего, у пациента хронический вирусный гепатит С, умеренной активности.

2.Увеличение размеров селезенки является одним из проявлений портальной гипертензии – признаком формирующегося цирроза печени.

3.Для подтверждения диагноза необходимо провести ультразвуковое доплеровское сканирование сосудов печени и селезенки, а также исследование HCV RNA методом PCR, определение генотипа вируса и степени вирусной нагрузки.

4.При подтверждении репликации вируса необходимо назначить терапию одним из препаратов простого или пегилированного интерферонов в комбинации с рибавирином длительностью 12 мес.

#### Задача 2.

1.Наиболее вероятно, что у больной первичный билиарный цирроз печени.

2.Для подтверждения диагноза необходимо провести исследование на титр антимитохондриальных антител в сыворотке крови и биопсию печени.

3. При данном заболевании необходимо назначить непрерывную длительную (пожизненную) терапию одним из препаратов урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан, Урсофальк, Урдокса и др.) в дозе 15-25 мг/кг массы тела.

Задача 3.

1. У пациента цирроз печени, вирусной С этиологии, класс А по Чайлд-Пью (2 балла), в стадии репликации вируса.

2. Показана противовирусная терапия препаратами интерферона (предпочтительнее, пегилированного) и рибавирина. Для определения длительности терапии необходимо провести исследование генотипа вируса С.

Задача 4.

1. Учитывая анамнез, объективные и лабораторные данные, у пациента Цирроз печени алкогольного генеза, класс С по Чайлд-Пью (9 баллов). Гепатоцеллюлярная недостаточность: желтуха, гипоальбуминемия, гипопротомбинемия. Портальная гипертензия: спленомегалия, асцит. Печеночная энцефалопатия, 2 стадия. Спонтанный бактериальный перитонит.

2. Для подтверждения диагноза показаны УДС сосудов печени и селезенки, ФГДС (выявление варикозно расширенных вен пищевода), исследование асцитической жидкости на флору и цитологию, бакпосев асцитической жидкости, электролитов крови.

3. Лечение: отказ от алкоголя, лактулоза внутрь 10-3- мл до 2хкратного мягкого стула, цефатаксим 1,0 3 раза в день в мышцу (или ципрофлоксацин в суточной дозе 500 мг), рифамиксин 600 мг в сутки внутрь 5 дней, верошпирон в суточной дозе 200 мг, введение альбумина в первый день 1,5 г/кг массы тела, затем 2 дня по 1,0 г/кг.

Задача 5.

1. Наиболее вероятен цирроз печени, класс А (2 балла) в исходе аутоиммунного гепатита.

2. Для уточнения диагноза показано исследование спектра аутоиммунных антител (ANA, anti SMA, anti LKM) и биопсия печени.

3. При подтверждении диагноза показана иммуносупрессивная терапия азатиоприном 100 мг в сутки в комбинации с преднизолоном (40мг в сутки – 1

неделя, 30 мг -1 неделя, 20 мг -2 недели), затем поддерживающая терапия 10 мг преднизолона в сутки и 50 мг азатиоприна длительно, до 12 мес.

## Рекомендуемая литература

### Основная:

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей/ Под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ООО Издательский дом “М-Вести”, 2002.
2. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н. Первичный билиарный цирроз печени // гепатологический форум. Приложение к журналу «Клиническая фармакология и терапия». -2009, 1. С. 12-23.
3. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия // Под редакцией Михаэля Фукса Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2010 г. 240 с.
4. Ивашкин В.Т, Морозова М.А., Маевская М.В., Буеверов А.О.. Современные терапевтические схемы лечения аутоиммунного гепатита. РЖГГК. - 2008. - Т.18. - №1. - С.12-17.
5. Современное состояние проблемы цирроза печени. Постановление бюро отделения клинической медицины РАМН от 25.06.2008 г. //Российский журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2009, 1, 87-88.
6. Шипова О.Ю.Цирроз печени. сайт врача УЗД к.м.н. Шипова О.Ю.
7. [www.life-hepar.ru](http://www.life-hepar.ru), [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru), [www.mirvracha](http://www.mirvracha).
8. К.М. Moor, Королевский медицинский университет, Лондон, Великобритания <br> Руководство по ведению асцита у пациентов с циррозом печени. Интернет.

### Дополнительная:

1. Винницкая Е.В. Цирроз печени. Интернет
2. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю. Лечение кровотечений, обусловленных портальной гипертензией. Consilium-medicum, том 3, №11. - 2001.
3. Квалификационный тест по гастроэнтерологии. Под редакцией Лоранской И.Д. –М, 2005.

4. Маев И.В., Дичева Д.Т., Пенкина Т.В. Особенности ведения пациента с асцитом. Клиническая лекция по гастроэнтерологии. Consilium-medicum. - Том 09/N 7/2007.
5. Полунина Т.Е., Маев И.В. Синдром перегрузки железом: современное состояние проблемы // Фарматека. - 2008. - № 13. - С. 54–61.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР, 2005.
7. Яковенко А.В., Яковенко. Э.П.Цирроз печени. Вопросы терапии. Consilium-medicum, т.8, №7, 2006, с. 13-16.
8. <http://www.life-hepar.ru/r2.php3> - Пышкин С. Стимуляция регенерации в лечении хронических гепатитов и циррозов печени.
9. К.М. Moor, Королевский медицинский университет, Лондон, Великобритания <br> Руководство по ведению асцита у пациентов с циррозом печени. Интернет.