

Ю.М. Степанов, д.м.н., профессор, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», И.Н. Кононов, к.м.н., ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Роль альбумина в патогенезе цирроза печени и перспективы его применения в лечебных целях

Альбумин – простой растворимый в воде белок, умеренно растворимый в кислотах и щелочах, концентрированных растворах соли при pH 4,6-4,7 и свертывающийся при нагревании. Наиболее известен такой вид альбумина, как сывороточный альбумин. Он содержится в сыворотке крови, встречается в спинномозговой жидкости. Синтезируется в печени и составляет основную массу всех сывороточных белков. До 60% всех белков плазмы крови представлены альбумином. Молекулярная масса альбумина – 65-69 тыс. дальтон. Норма альбумина в крови: дети до 14 лет – 38-54 г/л, взрослые 14-60 лет – 35-50 г/л, пожилые люди (старше 60 лет) – 34-48 г/л.

Альбумин является одним из звеньев детоксикационной системы организма. Он относится к простым белкам и состоит только из аминокислот. Примерная цепь альбумина собрана в основном из аланина, аспарагина, глицина и цистеина, чередующихся в определенной последовательности. Третичная структура альбумина содержит α -спирали, соединенные единичными цепями.

Альбумин относится к одному из наиболее изученных белков плазмы крови. Сегодня полностью расшифрована аминокислотная последовательность молекулы и ее структура распространения, охарактеризованы основные центры связывания лигандов. Установлено, что связывание с активными центрами альбумина носит неспецифический характер и осуществляется за счет различных типов взаимодействий: гидрофобных, дипольных, электростатических, посредством ван-дер-ваальсовых сил, водородных связей и др. Образующиеся при этом комплексы являются непрочными, легко диссоциируют, величина энергии связи не превышает 8-10 ккал/моль. В молекуле альбумина содержится большое количество реактивных участков (тиоловые, имидазольные, карбоксильные группы, аминогруппы лизина), благодаря чему они легко вступают во взаимодействие с различными ионами, продуктами обмена и лекарственными средствами. Альбумин включает 585 аминокислотных остатков и образует 9 петель, фиксированных 17 дисульфидными связями. Считается, что цепь альбумина уложена в три более или менее независимых кооперативных домена. В молекуле альбумина имеется одна меркапто-группа, которая может участвовать в образовании дисульфидов, что лежит в основе пускового механизма денатурации этого белка.

Альбумин выполняет в организме ряд важнейших функций:

1. На 80% определяет коллоидно-осмотическое давление плазмы крови, увеличивает переход и способствует проникновению и удерживанию тканевой жидкости в кровяном русле, повышает резервы белкового питания органов и тканей и артериальное давление. Кроме того, альбумин участвует в обеспечении буферной способности крови благодаря слабой ионизации COOH- и NH-групп.

2. Является резервом свободных аминокислот в организме.

3. Выполняет функцию переносчика множества различных низкомолекулярных соединений (жирных кислот, билирубина, уробилина, салицилатов, липидных гормонов, жирорастворимых витаминов, желчных кислот, электролитов – кальция, магния, хлора), а также токсинов и ксенобиотиков (в том числе лекарственных веществ), и транспортирует их к органам детоксикации-биотрансформации (печень, почки).

Однако нужно помнить, что в процессе выполнения транспортной функции альбумина конкуренция – это не единственный

процесс, так как в молекуле альбумина связывающие центры могут меняться еще до взаимодействия с лигандом. Адекватная и объективная регистрация таких изменений стала возможной в результате разработки новейших технологий анализа состояния связывающих центров альбумина, основанных на применении специальных флуоресцентных зондов и прежде всего предложенного российским ученым Ю.А. Грызуновым флуоресцентного зонда К-35. Этот метод оказался очень чувствительным и удобным для практического использования.

Было установлено, что интенсивность флуоресцентного зонда К-35 в плазме крови пациентов с различными заболеваниями может снижаться на десятки процентов и даже в несколько раз, в то время как общая концентрация альбумина не испытывает столь значительных изменений и часто остается в пределах нормы. Флуоресцентные зонды занимают в альбумине те места, которые предназначены для связывания метаболитов, и их флуоресценция в результате связывания возрастает в сотни раз. Эти зонды позволяют легко обнаружить нарушение связывающей способности альбумина.

Полипептидная цепь альбумина синтезируется в гепатоцитах печени в виде предшественника – проальбумина, из которого образуется альбумин путем отщепления N-концевого пептида. Альбумин в виде глобулярного, негликозилированного белка в большой степени подвержен посттрансляционной модификации, в связи с чем возникает множество фракций, имеющих различие по изоэлектрической точке.

Кроме того, альбумин является главным компонентом человеческой кожи. Период полураспада альбумина в крови – 18-20 дней. Около 40% кальция крови обратно связывается с альбумином, находясь в подвижном равновесии с физиологически активным ионизированным кальцием плазмы крови.

Сегодня альбумин активно изучается не только как белок с уникальными свойствами и функциями, осуществляемыми в организме, но и как биомаркер патологических процессов. Так, при онкологических заболеваниях опухолевые метаболиты способны связываться с молекулами альбумина.

Уровень альбумина в плазме крови может меняться в зависимости от гидратации (снижается при гипергидратации и повышается при дегидратации).

Определение концентрации альбумина в сыворотке крови – очень важный клинико-лабораторный показатель. Однако нормальное содержание альбумина еще не означает его функциональной полноценности. При некоторых заболеваниях многие свойства альбумина могут меняться – происходит нарушение нативной конформации молекулы, снижается отрицательный заряд. Такой альбумин называется модифицированным.

Альбумин обладает способностью связывать практически все низкомолекулярные соединения, что, очевидно, обусловлено структурными особенностями молекулы. Соединение альбумина с лекарственными веществами ведет к увеличению их гидрофобности, что можно рассматривать как один из факторов, способствующих депонированию лекарственных веществ в организме. Выделяют, по крайней мере, четыре основных участка связывания низкомолекулярных веществ.

Для выполнения функции связывания низкомолекулярных веществ и доставки их в виде образовавшегося комплекса к клеткам-мишеням на молекуле альбумина есть специальные участки – связывающие центры.

Разнообразные низкомолекулярные вещества – метаболиты и ксенобиотики – могут конкурировать за общие места связывания на альбумине. При назначении различных лекарственных препаратов следует учитывать следующее.

1. Участок, связывающий жирные кислоты (олеиновую, пальмитиновую и другие жирные кислоты), которые не растворимы в плазме крови. Связывание жирных кислот с альбумином имеет значение не только для их транспорта, но и для стабильности альбумина, так как обезжиренный альбумин неустойчив. На альбумине обнаружено несколько участков, связывающих жирные кислоты с различной степенью специфичности.

2. Участок, связывающий билирубин. При разрушении гемоглобина образуется непрямой билирубин, который не растворяется в воде. Его транспорт в крови осуществляется альбумином, у которого имеется несколько связывающих участков для билирубина с различной степенью сродства. При связывании альбумина с билирубином образуется альбумин-билирубиновый комплекс. При этом меняются основные характеристики альбумина, а именно взаимодействие и сродство к другим транспортируемым молекулам. Многие лекарственные вещества могут вытеснять билирубин из его комплекса с альбумином, при этом увеличивая концентрацию билирубина в плазме крови (кортикостероиды, жирные кислоты, рентгеноконтрастные вещества, сульфаниламиды). Повышение концентрации прямого билирубина может сопровождаться симптомами интоксикации и развитием подпеченочной желтухи.

3. Варфаринсвязывающий участок абсорбирует многие эндогенные низкомолекулярные соединения и лекарственные препараты. Основные лекарственные вещества, связывающиеся с этим участком, – это варфарин, тестостерон, кортизол, клофибрат, йодконтрастные вещества и красители (бромсульфалеин, вофавердин).

4. Индолсвязывающий участок образует комплексы с триптофаном, L-тироксинном, бензодиазепиновыми транквилизаторами, пенициллинами, ибупрофеном.



Ю.М. Степанов

Бензодиазепины способны вытеснить другие лекарственные вещества и даже триптофан из комплекса с сывороточным альбумином, повышая тем самым их концентрацию в крови.

Связывающая функция сывороточного альбумина обусловлена особенностями строения этого белка, включающего элементы распознавания, структурной адаптации и обратной фиксации соединений. Нарушения конформации молекулы альбумина обусловлены необратимым связыванием ее с мембранотропными эндотоксинами. Перекисное повреждение белка или его гликозилирование приводят к снижению или полному выпадению функции. Накопление в кровяном русле «загруженного» эндогенного альбумина препятствует выходу токсинов и усугубляет интоксикацию.

Печень и обмен белков

Печень играет очень важную роль в обмене белков. Наибольшее количество белка синтезируется в мышцах, однако в пересчете на 1 г массы в печени их производится больше. Печень продуцирует не только собственные белки гепатоцитов, но и большое количество секретируемых белков, которые нужны для организма. К наиболее важным из них относится альбумин, синтез которого составляет 25% от общего образования белков в печени и 50% – от количества секретируемых белков. Скорость синтеза альбумина наиболее высока у новорожденных, а с возрастом заметно снижается.

В сутки образуется около 12 г альбумина. В зависимости от потребностей организма в синтезе альбумина участвуют от 10 до 60% гепатоцитов.

У здорового человека общий пул альбумина составляет 4,0-5,0 г/кг. Более 40% альбумина находится в просвете сосудов, остальная масса альбумина – преимущественно в коже. Около 10% общего пула альбумина разрушается в течение суток, и такое же количество альбумина вновь синтезируется в печени (до 200-400 мг/кг в сутки). Считается, что альбумин способен проникать через стенку капилляров в интерстициальное пространство с помощью везикулярного транспорта. Синтез альбумина четко регулирован. Он усиливается при больших потерях альбумина (болезни почек) и ослабляется при голодании.

Альбумин – индикатор пищевого статуса организма, особенно у пожилых людей с различными хроническими заболеваниями. Снижение уровня альбумина ниже 2,0-2,5 г/дл (цирроз печени,

лимфатический синдром, энтеропатия с потерей белка) может привести к «безбелковым» отекам.

Почти 60% альбумина покидает сосудистое русло, однако оставшаяся часть составляет наибольшую фракцию белков плазмы крови. Механизм синтеза альбумина хорошо изучен. Трансляция РНК происходит в полирибосомах шероховатого эндоплазматического ретикула гепатоцитов. При синтезе альбумина вначале происходит образование предшественника большего размера, который имеет название «препроальбумин». Это вещество содержит на N-конце так называемый сигнальный пептид, состоящий из 24 аминокислот. Он необходим для того чтобы препроальбумин распознавался системой транспорта белков в мембране, не разрушался и не использовался внутри клетки. При процессинге сигнальный пептид отщепляется в два этапа. На первом этапе, который происходит еще до окончания трансляции, образуется проальбумин. После этого происходит завершение синтеза и процессинга и молекула альбумина переносится в аппарат Гольджи, откуда транспортируется на поверхность, к мембране гепатоцита.

Вновь синтезированный альбумин может оставаться в пространстве Дриссе, однако большая его часть поступает в кровяное русло. Процесс трансляции зависит от ряда факторов, влияющих на инициацию, элонгацию и высвобождение белка, а также от наличия аденозинтрифосфата, глутатионтрансферазы и ионов магния. Синтез альбумина зависит также от поступления с пищей аминокислот, особенно триптофана как самой редкой из незаменимых аминокислот.

При пониженном онкотическом давлении плазмы крови синтез альбумина увеличивается. К наиболее важным нарушениям обмена белков относится гипоальбуминемия, которая связана со снижением синтетической функции печени, что может быть обусловлено уменьшением количества гепатоцитов или ухудшением их функциональной способности. В определенных условиях снижение синтеза альбумина может компенсироваться уменьшением скорости его распада. При гипоальбуминемии внутривенное введение может оказаться неэффективным из-за того, что устраняется компенсаторное подавление распада альбумина.

Применение альбумина у пациентов с повышенной проницаемостью капилляров может сопровождаться осложнениями вследствие его проникновения в интерстиций, приводя к отеку органов и тканей, нарушению оксигенации и развитию полиорганной недостаточности.

Гипоальбуминемия встречается в двух вариантах — абсолютная и относительная.

I. Абсолютная гипоальбуминемия связана со следующими процессами в организме:

1. Снижением поступления белка с пищей (при количественном и качественном голодании).

2. Снижением синтеза альбумина (в случаях острых и хронических заболеваний печени — гепатитов, циррозов, гепатозов и др., при несбалансированном питании, лечении кортикостероидами, интоксикационном синдроме, онкологических заболеваниях и др.).

3. Синдромом мальабсорбции (в случае биохимических дефектов всасывания, воспалительных и инфильтративных процессов в кишечнике, эндокринных и обменных расстройств, инфекционных заболеваний и др.).

4. Усиленным распадом белка (при политравмах, тиреотоксикозе, тяжелых инфекционных заболеваниях, сепсисе, лихорадке, раковой кахексии, ревматических заболеваниях, преэклампсии).

5. Увеличением потери альбумина (при нефротическом синдроме, синдроме длительного раздавливания, повторных лапароцентезах и торакоцентезах, энтеропатиях, кровотечениях, фистулах желудочно-кишечного тракта и лимфатических сосудов, тиреотоксикозе, болезни Иценко-Кушинга, трансудации и экссудации из полых органов и эпителиальных поверхностей).

II. Относительная гипоальбуминемия связана с увеличением выделения альбумина вследствие нарушения водного баланса: по причине гипергидратации при гиперальдостеронизме, почечной недостаточности, массивных инфузий солевых растворов, употребления морской воды, венозного застоя, беременности, обезвоживания организма, повышенной проницаемости капилляров.

В норме почки задерживают альбумин, но иногда его можно обнаружить в моче в следовых количествах. Выведению

альбумина с мочой препятствуют большой размер, отрицательный заряд его молекулы и реабсорбция в почечных канальцах. При поражении клубочков и почечных канальцев или при нарушении селективности фильтрации ионов по заряду возрастает экскреция альбумина почками. Особенно большое количество альбумина выделяется с мочой в случае патологии клубочков почек. При поражении же почечных канальцев потери альбумина с мочой значительно меньше.

Гипоальбуминемия усиливается при асците, так как большая часть альбумина устремляется в асцитическую жидкость. При портальной гипертензии образование лимфы в печени увеличивается в несколько раз, и она поступает в брюшную полость. Онкотическое давление асцитической жидкости практически не влияет на белковый состав печеночной лимфы, что, очевидно, связано с отсутствием плотных контактов между клетками синусоидов.

При циррозе печени гипоальбуминемия увеличивает риск развития желтухи. Это связано с тем, что билирубин, который должен связываться с альбумином, из-за дефицита альбумина не способен образовывать билирубин-альбуминовый комплекс в достаточном количестве.

Альбумин играет важную роль в патогенезе подпеченочной гипербилирубинемии. Как известно, в эту группу входят:

- гемолитическая желтуха, которая возникает в результате гемолиза эритроцитов;

- шунтовая гипербилирубинемия — возникает при нарастании образования «шунтового» билирубина, который образуется из гема гемоглобина незрелых форм эритроцитов или из каталазы, цитохромов, что может иметь место при обширных гематомах, инфарктах легких, почек, селезенки, мозга, эндометриозе;

- желтуха, связанная с нарушением плазменного транспорта билирубина, возникает при разрыве связей между альбумином и билирубином (при циррозе печени) после введения некоторых медикаментов или же гипоальбуминемии, что приводит к нарушению билирубин-альбуминового комплекса.

В патогенезе подпеченочной желтухи роль альбумина бесспорна. Так, при усиленном гемолизе эритроцитов в звездчатых клетках печени (клетки Ито), макрофагах селезенки и костного мозга образуется такое количество свободного билирубина (непрямого, неконъюгированного), что клетки печени гепатоциты оказываются не в состоянии связать билирубин с глюкуроновой кислотой. Возникает относительная печеночная недостаточность. Кроме того, гемолитические яды могут связываться с альбумином, что затрудняет метаболизм и транспорт билирубина. В крови нарастает уровень связанного с глюкуроновой кислотой билирубина (прямого), что обусловлено его обратной диффузией в кровь, так как возможности гепатоцитов выделять в желчь конъюгированный билирубин резко ограничены.

При гемолитической желтухе в печени, желчевыводящих путях и кишечнике накапливается избыток связанного с глюкуроновой кислотой билирубина, уробилиногена и стеркобилиногена. Возникает гиперхолемия, что приводит к повышенному выделению стеркобилина с калом и уробилина с мочой. При этом виде желтухи отсутствуют холемический и ахолический синдромы. К гемолитической желтухе может присоединиться печеночная желтуха, если одновременно с гемолизом поражаются гепатоциты и механическая закупорка холедоха желчными тромбами и

камнями из билирубина, холестерина и кальция.

Метаболизм билирубина можно представить в виде сокращенной схемы (рис. 1).

Из эритроцитов, миоглобина, клеточных цитохромов, триптофанпирролазы образуется гем. Под влиянием микросомальных гемоксидаз происходит трансформация протопорфирина гема в биливердин. Далее биливердин превращается в билирубин, который еще не конъюгирован с глюкуроновой кислотой (эта реакция окисления проходит в присутствии биливердинредуктазы). Сам по себе билирубин плохо растворим в воде. По крови он транспортируется в комплексе с белком плазмы крови — сывороточным альбумином. Эту форму называют неконъюгированным (непрямым) билирубином.

Имея большую площадь поверхности, множество мелких молекул сывороточного альбумина способны выполнять уникальную функцию транспорта различных соединений. Одна молекула альбумина может одновременно связать 25-50 молекул билирубина.

При сдвиге кислотно-щелочного баланса в кислую сторону (что бывает при повышении концентрации лактата и кетоновых тел) изменяются заряд, конформация альбумина, снижается сродство к альбумину. Поэтому билирубин, который связан с альбумином непрочной, может вытесняться из центров связывания и образовывать комплексы с коллагеном межклеточного матрикса и липидами мембран.

Неполярная молекула непрямого билирубина отделяется от альбумина, а затем путем диффузии и активного транспорта проникает через клеточную мембрану в гепатоцит. В цитозоле гепатоцита непрямого билирубин связывается с цитоплазматическими белками, в основном с глутатионтрансферазой, которая препятствует попаданию билирубина обратно в плазму крови и, вероятно, способствует переносу билирубина в эндоплазматический ретикулум. Там же, в гепатоците, образуются моно- и диглюкурониды билирубина. Диглюкуронид билирубина представляет собой растворимый в воде конъюгированный (прямой) билирубин. Этот билирубин не связан с альбумином и выделяется с желчью через желчевыводящие пути. В верхних отделах тонкого кишечника билирубин превращается в уробилиноген, а затем в уробилин (окрашивает мочу в желто-соломенный цвет). В толстом кишечнике билирубин превращается в стеркобилиноген, а затем в стеркобилин (окрашивает каловые массы в коричневый цвет).

Патогенез асцита при циррозе печени

В патогенезе цирроза печени главную роль играет гипоальбуминемия, портальная гипертензия и поражение системы моноядерных фагоцитов (рис. 2).

По Старлингу, показатель коллоидно-осмотического давления, которое формируется белками крови (в основном альбумином), определяется по формуле: коллоидно-осмотическое давление плазмы крови минус коллоидно-осмотическое давление асцитической жидкости равняется портальному капиллярному давлению минус внутриабдоминальное гидростатическое давление. Эта формула определяет направленность ведущих патогенетических факторов в развитии асцита-гипоальбуминемии, обусловленной снижением синтеза альбуминов печенью и портальной гипертензией.

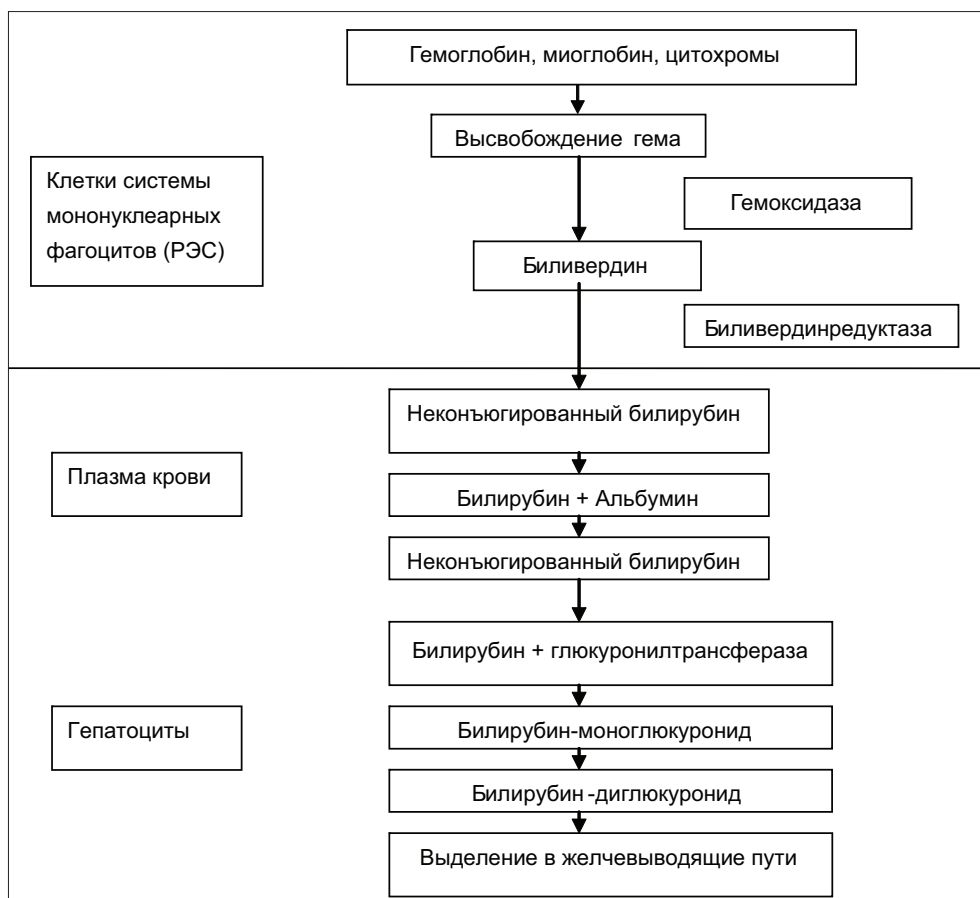


Рис. 1. Основные этапы обмена билирубина

Продолжение на стр. 36.

Ю.М. Степанов, д.м.н., профессор, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины».
И.Н. Кононов, к.м.н., ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Роль альбумина в патогенезе цирроза печени и перспективы его применения в лечебных целях

Продолжение. Начало на стр. 34.

Гипоальбуминемия при циррозе печени может быть связана не только с нарушением синтеза альбумина печенью, но и с расстройствами усвоения и потерей белков при выполнении абдоминоцентезов. Поражение гепатоцитов при циррозе печени приводит к печеночно-клеточной недостаточности, при которой страдает белоксинтетическая функция печени. Нарушение синтеза альбумина печенью приводит к гипоальбуминемии. Этому явлению способствует также снижение усвояемости белков. Гипоальбуминемия создает условия для снижения онкотического давления. Портальная гипертензия и гипоальбуминемия, снижение общего уровня тиреоидных гормонов, развивающееся вследствие снижения транспортной функции альбумина, усиливают процессы реабсорбции ионов натрия в почках. Задержка натрия и воды приводит к трансудации интерстициальной жидкости в брюшную полость. Так начинается формироваться асцит. Кроме того, при портальной гипертензии отмечается повышение синусоидального гидростатического давления, что способствует проникновению богатого белком филтраата через фенестры синусоидов в пространство Диссе.

Капилляризация синусоидов вызывает нарушения кровообращения в печени. Это способствует усиленному лимфообразованию. Число лимфатических сосудов брюшной полости увеличивается, стенки их истончаются, происходит лимфостаз, так как выработка лимфы при циррозе печени усиливается в 2-3 раза по сравнению с нормой и может достигать 20 л в сутки.

Портальная гипертензия способствует расширению артериол внутренних органов (осуществляется по механизму, опосредованному оксидом азота), что приводит к снижению артериального давления, активации барорецепторов, повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, росту секреции аргинин-вазопрессина и повышению симпатического тонуса. Повышение симпатического тонуса при циррозе печени приводит к повышенным показателям в крови адреналина и норадреналина. Замечено, что в случае отсутствия асцита этих явлений не бывает. Кроме того, повышается уровень

предсердного натрийуретического фактора и снижается чувствительность почек к нему. Задержке натрия в тканях способствует также высокий уровень простагландинов (особенно эндотелина-1). Уменьшение инактивации печенью альдостерона при циррозе печени приводит к развитию вторичного гиперальдостеронизма, что также способствует задержке натрия и воды в организме. При этом развиваются гипокалиемия, гипомагниемия и метаболический алкалоз.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует усиленному функционированию лимфатической системы и на первых порах приводит к разгрузке венозной сети, но со временем наступает динамическая недостаточность лимфообразования, которая приводит к выносу жидкости в брюшную полость.

Развивающаяся при циррозе печени гипоальбуминемия приводит к понижению общего уровня тиреоидных гормонов, но уровень свободных гормонов при этом не снижается.

Альбумин может связываться с многими веществами, осуществляя для них транспортные функции. Поэтому связывание альбумином тиреоидных гормонов ингибируется, в частности, жирными кислотами и другими органическими анионами, которые могут переноситься этим белком. Комплекс альбумин-тиреоидные гормоны нестойкий, легко диссоциирует и является важным источником свободных гормонов для тканей. Связывание альбумина с тиреоидными гормонами уменьшается в присутствии триптофана, различных анионов, жирных кислот.

Применение альбумина в лечебных целях

Еще в 1998 г. Кокрановская аналитическая группа провела метаанализ применения альбумина в клинике. В этот метаанализ были включены данные, полученные в 32 рандомизированных исследованиях (1485 больных), посвященных изучению эффективности применения альбумина при гипоальбуминемии, ожоговой травме, гиповолемии. Результаты исследований показали, что применение альбумина увеличивает вероятность летального исхода на 6% у больных, находящихся в критическом состоянии. Эти данные в последующем были подвергнуты жесточайшей критике. В 2001 г. был проведен еще один метаанализ

(М.М. Wilkes, R.J. Navickis), в который включили данные 55 рандомизированных исследований по эффективности использования альбумина при оперативных вмешательствах, ожоговой травме, гипоальбуминемии, синдроме длительного раздавливания и обширных травмах. Результаты этого исследования не подтвердили выводы исходного метаанализа, а I. Von Hoegen и C. Waller в 2001 г. проанализировали сообщения о применении альбумина с лечебной целью на протяжении семи лет и сделали вывод, что не было зарегистрировано смертельных исходов, связанных с применением альбумина. Следовательно, альбумин вполне можно применять в клинической практике. На сегодняшний день ежегодно во всем мире в лечебных целях используют от 300 до 400 тонн альбумина, только в США и Европе – по 100 тонн. В большинстве стран ассигнования на приобретение альбумина доходят до 30% бюджета, выделяемого на приобретение медикаментов. Таким образом, было доказано, что лечебное использование альбумина не опасно для жизни пациентов.

В практическом руководстве Всемирной организации гастроэнтерологов в разделе по лечению асцита, осложняющего цирроз у взрослых, важное место отведено изучению асцитической жидкости. Согласно этому руководству проводят подсчет клеток и определяют концентрацию общего белка и его фракций, концентрацию альбумина в асцитической жидкости и в сыворотке крови.

Также определяют градиент содержания альбумина в сыворотке крови и асцитической жидкости. Он равен арифметической разнице между показателями альбумина в сыворотке крови и альбумином в асцитической жидкости.

Если градиент содержания альбумина больше или равен 1,1 г/дл, то в этом случае присутствует портальная гипертензия. Если этот градиент меньше 1,1 г/дл, то с точностью до 97% можно заключить, что портальной гипертензии нет. Высокий альбуминовый градиент может отмечаться при диффузном поражении печени, окклюзии портальной вены и вен печени, при метастазах в печень, при гипотиреозе и нефротическом синдроме.

Лечение асцита, чувствительного к диуретикам

Больные с низким альбуминовым градиентом обычно плохо реагируют на ограничение приема поваренной соли и мочегонные средства, за исключением тех случаев, когда у них имеется нефротический синдром. Воздержание от алкоголя уменьшает повреждение гепатоцитов, улучшает течение обратимых процессов при алкогольной болезни печени и может уменьшить портальную гипертензию. В лечении асцита важно ограничить употребление поваренной соли до 88 ммоль/сут. Важно осуществлять взвешивание пациента до тех пор, пока диурез не станет удовлетворительным. Главной целью терапии является увеличение выделения натрия с мочой до уровня более 78 ммоль/сут, т.е. более 88 ммоль/сут минус 10 ммоль/сут почечного выделения. Однако обычно нестимулированная экскреция натрия более 78 ммоль/сут отмечается только у 10-15% пациентов.

Важное место в лечении асцитического синдрома занимают мочегонные средства. При минимальной задержке жидкости в организме монотерапия спиронолактоном может оказаться эффективной. Имеются данные, что внутривенное введение альбумина до 12,5 г/сут повышает эффективность диуретиков. Для того чтобы не развивались электролитные расстройства (гипо- или гиперкалиемия), в схемы лечения диуретиками включен калийсберегающий диуретик (спиронолактон) и калий-выделяющий диуретик (фуросемид) в пропорции 5:2. При необходимости дозы этих препаратов удваивают одновременно для сохранения нормокалиемии.

При высоких показателях креатинина спиронолактон противопоказан. В таких случаях, когда напряжение передней брюшной стенки, создаваемое асцитической жидкостью, приводит к появлению выраженных клинических признаков, в качестве лечебного мероприятия может быть выполнен одиночный парацентез с удалением большого количества жидкости – до 4-6 л без осложнений гемодинамики и необходимости сопутствующего переливания коллоидных растворов. Если объем удаляемой жидкости превысил 6 л, то рекомендуется внутривенная инфузия раствора альбумина из расчета 6-8 г на 1 л удаляемой асцитической жидкости. Для предотвращения риска развития гепаторенального синдрома объем одномоментно удаляемой жидкости не должен превышать 7 л.

При удалении при парацентезе менее 5 л асцитической жидкости внутривенное введение альбумина не является необходимым.

При рефрактерных асцитах повторные парацентезы с удалением большого количества жидкости (до 10 л) являются безопасным и эффективным средством контроля.

Внутривенное замещение коллоидным раствором из расчета 6-8 г альбумина на 1 л удаленной асцитической жидкости рекомендуется проводить немедленно после абдоминоцентеза с целью минимизации внутрисосудистой гиповолемии, активации вазоконстрикции и антинарийуретической системы и нарушения функции почек.

При развитии спонтанного бактериального перитонита диагноз устанавливается, если в асцитической жидкости выявляются бактерии. Кроме того, в асцитической жидкости отмечается повышенное количество лейкоцитов (до 250 и выше в 1 мм³) без наличия интраабдоминальных или хирургических источников инфекции.

Заподозрить спонтанный бактериальный перитонит позволяет наличие у пациента озноба, лихорадки, болезненности в брюшной полости, напряжения прямых мышц живота, ослабления кишечных звуков при аускультации.

В лечении спонтанного бактериального перитонита назначаются антибиотики, которые не обладают нефротоксическим действием, например цефотаксим (цефалоспорины III поколения) в/в капельно на физиологическом растворе по 2 г каждые 8 ч в течение пяти дней. В случае увеличения содержания в асцитической жидкости палочкоядерных лейкоцитов и обнаружения новых микроорганизмов для продолжения лечения нужно использовать другие антибиотики.

Одновременное внутривенное введение альбумина в дозе 1,5 г/кг с момента постановки диагноза и в дозе 1 г/кг на 3-й день снижает частоту возникновения нарушений функции почек и повышает шансы на выживание пациентов.

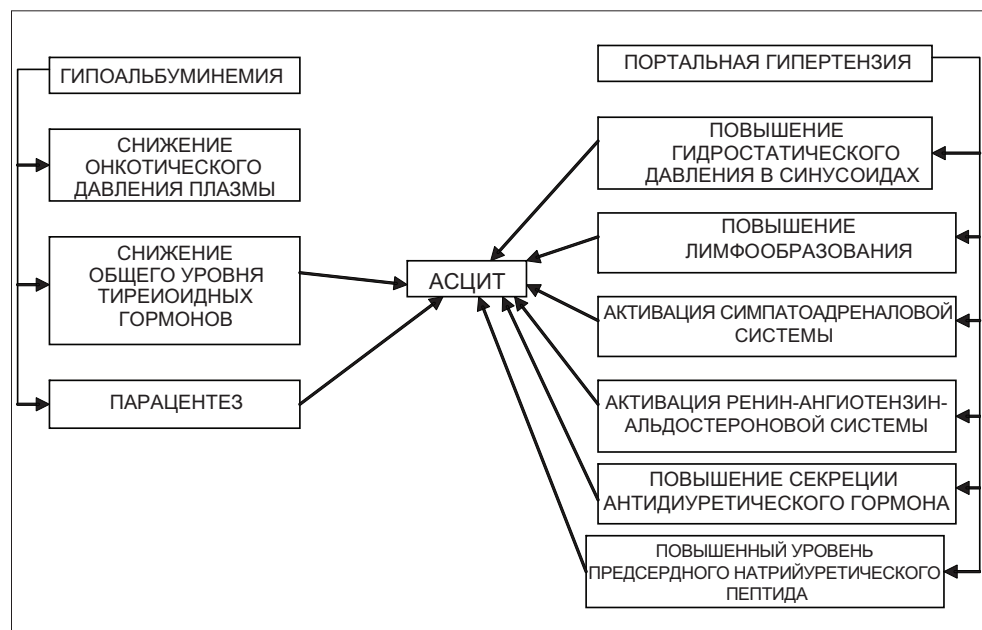


Рис. 2. Патогенез асцита