

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 3, 2002

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),
Л.И. Буторова,
А.В. Калинин,
Т.Л. Лапина,
А.Ф. Логинов,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
А.А. Шептулин.

Учредители:
Российская гастроэнтерологическая
ассоциация,
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 12 000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:
41727 – для индивидуальных подписчиков;
41728 – для предприятий и организаций
(по объединенному каталогу
«Подписка-2002», том I)
КМ 2449 – для медицинских работников;
КМ 2450 – для медицинских учреждений
(по Российскому медицинскому каталогу)

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.06.2000 г.
(ПИ № 77-3872)

Для корреспонденции:
125284, Москва, а/я 74
E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru
Электронная версия журнала находится
в Интернете на вэб-сайте
<http://www.mtu-net.ru/rmvesti>

При перепечатке ссылка на журнал обязательна
Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии»

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>Широкова Е.Н.</i> Первичный билиарный цирроз: естественное течение, диагностика и лечение	2
<i>Павлов Ч.С.</i> Как выбрать антибиотик для лечения спонтанного бактериального перитонита?	8
<i>Охлобыстин А.В.</i> Расстройства моторики желчевыводящих путей в клинической практике.	17
<i>Калинин А.В.</i> Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение	25
<i>Васильев Ю.В., Звенигородская Л.А.</i> Антигеликобактерная терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с <i>Helicobacter pylori</i> : результаты применения фромелида (кларитромицина) в тройной терапии	35
Вести мировой гастроэнтерологии	39
Школа клинициста	40

УДК 616.36-004.7-021.3

Первичный билиарный цирроз: естественное течение, диагностика и лечение

Е.Н. Широкова

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

В статье представлены данные по эпидемиологии *первичного билиарного цирроза* (ПБЦ), историческая справка, вопросы патогенеза, диагностики, течения, ориентировочные прогностические маркеры, результаты рандомизированных контролируемых исследований терапии ПБЦ (урсодезоксихолевая кислота, азатиоприн, циклоспорин, метотрексат, преднизолон, хлорамбуцил, талидомид, колхицин, D-пеницилламин).

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, клиническое течение, диагностика, терапия.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – воспалительное заболевание междольковых и септальных желчных протоков, по-видимому, иммунной природы. При ПБЦ постепенно разрушаются внутрипеченочные желчные протоки, что ведет к дуктопении и персистирующему холестазу с развитием в терминальной стадии печеночной недостаточности.

Эпидемиология ПБЦ

ПБЦ болеют преимущественно женщины среднего возраста независимо от расовой принадлежности.

ПБЦ наиболее распространен среди женщин европейского происхождения, а также народов Кавказа. В структуре мировой смертности от всех циррозов печени доля ПБЦ составляет почти 2%. Заболевание встречается с частотой 19–151 случай на 1 млн населения. Ежегодно ПБЦ забо-

левают от 4 до 15 человек на 1 млн.

Историческая справка

Впервые болезнь у пациентов с желтухой и ксантомами описали Аддисон (T. Addison) и Галл (W. Gull) в 1851 г. Термин ПБЦ предложили Аренс и соавт. в 1950 г. При введении биохимических исследований в повседневную практику ПБЦ стали диагностировать у больных без желтухи.

В 60-х годах прошлого века с помощью иммунофлюоресценции были обнаружены специфические для ПБЦ митохондриальные антигена, не являющиеся органо- или видоспецифичными. В это же время впервые описана гистологическая картина печени при ПБЦ, а деление на стадии предложено позднее.

В 70-х годах были выявлены многие аутоиммунные нарушения, связанные с ПБЦ.

В 80-х годах был определен субстрат для *антимитохондриальных антител* (АМА) – семейство 2-оксокислотодегидрогеназных ферментов, расположенных на внутренней мембране митохондрий. При выделении этих субстратов был разработан более специфичный и чувствительный метод определения АМА с использованием иммуноферментного анализа или иммуноблоттинга.

АМА определяются у 95% больных ПБЦ. Очень редко они могут встретиться в других случаях, описаны у небольшого числа больных с аутоиммунным гепатитом. АМА не связаны с каким-либо другим острым или хроническим холестатическим поражением.

Анти-М2 антигена специфичны для больных ПБЦ (рис. 1). Они направлены непосредственно против дигидролипоамидного ацетилтрансферазного компонента (Е2) кетоацид дегидрогеназного комплекса внутренней мембраны митохондрий. Пируватдегидрогеназа – наи-

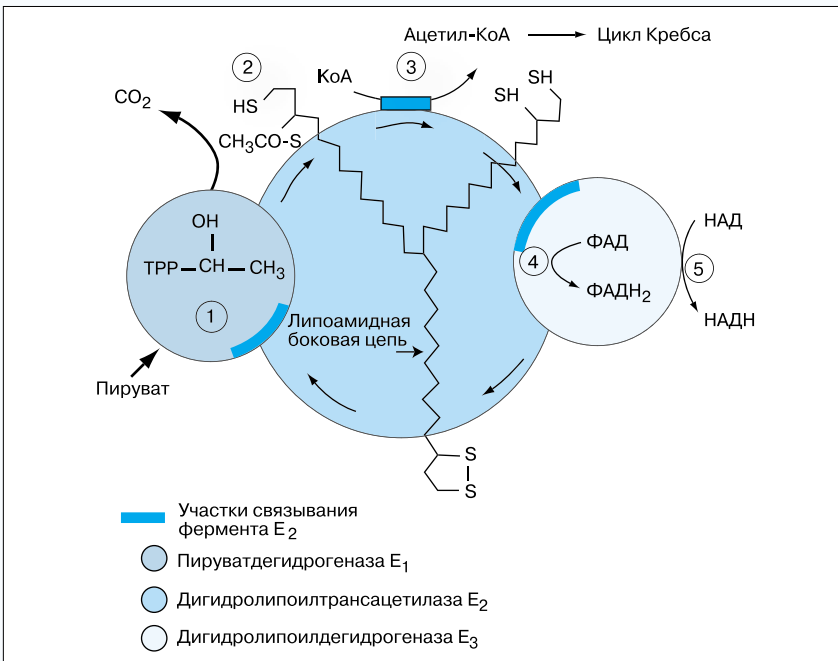


Рис. 1. Первичный билиарный цирроз: пируватдегидрогеназный комплекс

более изученный из этих энзимных комплексов. M2 антитела связываются с эпитопом внутри липоамидной боковой цепи большого комплекса E2, в меньшей степени – частями комплексов E1 и E3.

Антинуклеарные антитела (ANA) обнаруживаются у половины больных ПБЦ. Более четверти больных ПБЦ имеют антитела к белкам ядерной оболочки. Наиболее часто распознаваемый анти-

ген – gp210. Реже обнаруживаются антитела к LBR – интегральному белку внутренней ядерной мембраны. Специфичность антител к gp210 и LBR для диагностики ПБЦ составляет более 99%.

Патогенез ПБЦ

По-видимому, существуют два взаимосвязанных процесса, вызывающих повреждение печени и проявляющихся клиническими признаками ПБЦ (рис. 2).

Первый процесс – хроническая деструкция мелких желчных протоков, очевидна, вызываемая активированными лимфоцитами. Вероятно, начальное повреждение обусловлено цитотоксическими T-лимфоцитами.

Клетки желчных протоков у больных ПБЦ экспрессируют повышенное количество антигенов I класса комплекса гистосовместимости HLA-A, HLA-B, HLA-C и антигенов II класса HLA-DR по сравнению с нормальными клетками желчных протоков. Повреждения желчных протоков сходны с нарушениями, вызываемыми цитотоксическими T-лимфоцитами, такими, как болезнь трансплантат против хозяина и при отторжении аллогенного трансплантата.

Второй процесс – химическое повреждение гепатоцитов в тех областях печени, где дренирование желчи нарушено вследствие повреждения мелких желчных протоков. Проявляется уменьшением числа внутривенных желчных протоков, задержкой желчных кислот, билирубина, меди и других веществ, которые в норме секреторуются или экскретируются в желчь. Возросшая концентрация некоторых из них, таких, как желчные кислоты, может вызвать дальнейшее повреждение клеток печени.

Симптомы ПБЦ обусловлены длительным холестазом. Разрушение желчных протоков в конечном итоге ведет к портальному воспалению, фиброзу, циррозу и печеночной недостаточности.

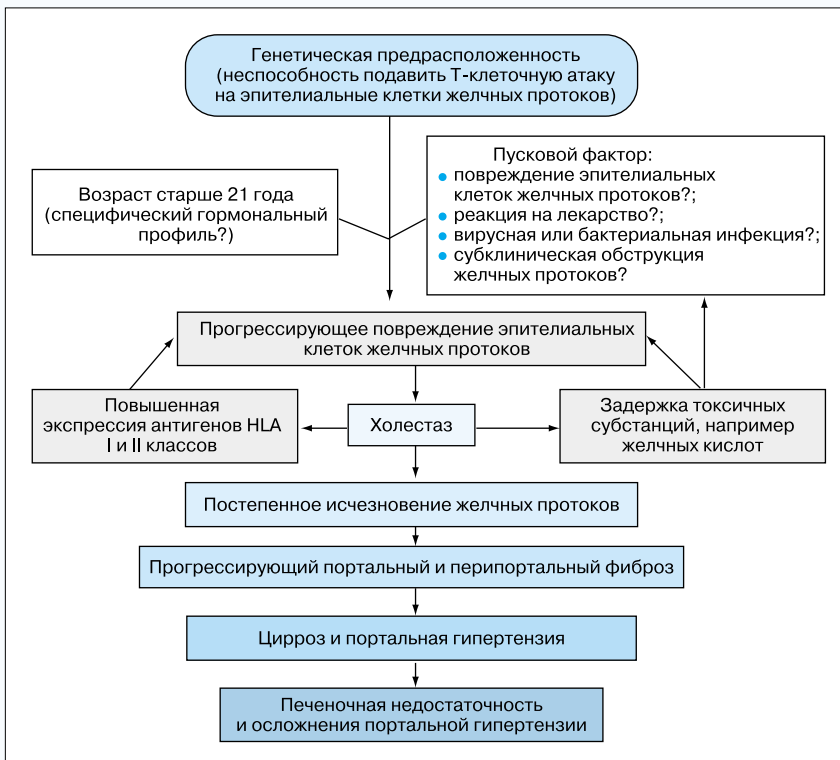


Рис. 2. Первичный билиарный цирроз: возможный патогенетический механизм развития

Патологическая анатомия ПБЦ

В зависимости от гистологической картины выделяют *четыре* стадии ПБЦ.

Стадия определяется на основании наиболее выраженных изменений:

- I – свежие повреждения желчных канальцев, портальный гепатит;
- II – пролиферация желчных канальцев, перипортальный гепатит;
- III – склерозирование, мостовидные некрозы, септальный фиброз;
- IV – цирроз.

Печень может быть поражена неравномерно. В одном биоптате могут присутствовать участки с разными стадиями.

Диагностика ПБЦ

Диагноз ПБЦ может быть установлен в ряде случаев. Классически ПБЦ проявляется желтухой, ксантомами, зудом, холестатическими печеночными пробами, наличием АМА и диагностически значимой или подтверждающей диагноз гистологической картины (рис. 3).

Чаще (в 60% случаев) ПБЦ диагностируют при бессимптомном его течении у больных с холестазом по результатам биохимического исследования, без желтухи, с положительными АМА и характерными данными биопсии печени. Более

того, у некоторых больных с бессимптомным течением ПБЦ показатели печеночных проб в пределах нормы, но определяются АМА и типичные поражения печени.

Наконец, стало ясно, что у некоторых пациентов с клиническими, биохимическими и гистологическими признаками ПБЦ и с ассоциированными аутоиммунными заболеваниями АМА могут не определяться. У этой группы больных выявляются АНА или *антитела к гладкой мускулатуре (SMA)*, обычно в высоком титре.

В ретроспективном исследовании биоптатов печени 200 больных описаны типичные гистологические находки, однако в 12% случаев серологические тесты оказались отрицательными. До недавнего времени отличительным признаком ПБЦ считалось обнаружение АМА в титре 1:40 или более, обычно выше 1:160. Сейчас ясно, что типичная гистологическая картина ПБЦ может быть при отсутствии АМА в сыворотке и даже при бессимптомном его течении и нормальных показателях печеночных проб.

Течение ПБЦ

Диагностика ПБЦ становится все более ранней, и взгляды на его течение меняются. Вероятно, болезнь имеет длительный доклинический период, когда определяются только АМА в сыворотке крови. Бессимптомный период не обязательно предшествует яркой клинике, но может быть особой формой болезни. Развитие ПБЦ у пожилых больных не отличается от такового у молодых.

Данные крупных исследований свидетельствуют о более низкой по сравнению с популяцией в целом продолжительности жизни больных ПБЦ, независимо от наличия симптомов. Средняя продолжительность жизни больных с клиническими проявлениями ПБЦ составляет 8 лет, а при бессимптомном его течении – около 16 лет.

У одной трети больных с бессимптомным течением ПБЦ

симптомы могут развиваться в течение 5 лет. У остальных двух третей они могут не проявляться в течение более длительного периода. При возникновении гипербилирубинемии течение болезни становится более прогнозируемым.

Ориентировочные прогностические маркеры ПБЦ

Типичная для ПБЦ слабость не коррелирует с тяжестью его течения, определяемой по уровню билирубина сыворотки или индексу риска Мейо. Зуд как наиболее ранний и частый симптом ПБЦ не является маркером тяжести течения болезни. В действительности зуд, как и ксантомы, часто уменьшается при развитии декомпенсации по мере прогрессирования ПБЦ.

В отличие от других хронических болезней печени кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода не обязательно является признаком прогрессирования ПБЦ, так как вначале развивается пресинуоидальная портальная гипертензия, обусловленная узловой регенеративной гиперплазией без цирроза. В этой ситуации, пока нет ишемии печени, кровотечение из варикозно расширенных вен не обязательно указывает на плохой прогноз. Предположения о том, что плохой прогноз связан с ассоциированными аутоиммунными болезнями, в последнее время опровергнуты.

Стандартные печеночные пробы, то есть активность сывороточных аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, не являются прогностическими факторами. Нет доказательств, что титр АМА коррелирует с течением ПБЦ.

По данным Roll и соавт., при фиброзе или циррозе выживаемость больных меньше. Однако сам по себе цирроз не является определяющим прогностическим фактором, так как имеется много других компонентов. Также возможна ошибка при биопсии печени.

Клинические признаки

- Кожный зуд, сопровождающийся медленно прогрессирующей желтухой
- Гепатомегалия

Лабораторные данные

- Холестаз по данным биохимических проб:
 - сывороточный билирубин – 2N;
 - щелочная фосфатаза – 4N;
 - аспартатаминотрансфераза – 2N
- Титр АМА в сыворотке крови – 1:40

Морфология

- Соответствующие изменения в биоптатах печени

Рис. 3. Первичный билиарный цирроз: диагностика

В прошлом для оценки воспаления и фиброза при определении стадий ПБЦ использовался общий индекс. Более правильно было бы оценивать степень воспаления отдельно от степени фиброза, как это делается при хронических вирусных гепатитах. Степень дуктопении может быть адекватно оценена в биопсийных образцах с достаточным числом портальных трактов.

Значение таких факторов, как васкуляризация печени, присутствие различных медиаторов воспаления или маркеров тканевого фиброза, еще не доказано.

Очень хорошо с выживаемостью коррелирует уровень гипербилирубинемии. Появление признаков печеночно-клеточной недостаточности, таких, как некорригируемая коагулопатия, свидетельствует о терминальной стадии болезни.

При двукратном повышении уровня билирубина ожидаемая выживаемость больных составляет 8–13 лет, от 2 до 6 норм – 2–7 лет, свыше 6 норм – менее 2 лет. Следует отметить, что уровень билирубина «присутствует» во всех моделях выживаемости. Наиболее широко используется модель клиники Мейо, не зависящая от данных биопсии печени. В этой модели учитываются возраст, уровни билирубина и альбумина в сыворотке, протромбиновое время, наличие отеков (рис. 4).

Терапия *урсодеоксихолевой кислотой* (УДХК), на фоне которой

значительно снижается уровень сывороточного билирубина, тем не менее не влияет на его значимость и значимость индекса Мейо как прогностических факторов по крайней мере в первые 6 мес лечения.

Рандомизированные контролируемые исследования терапии ПБЦ

Поскольку ПБЦ – аутоиммунное заболевание, логичным подходом к терапии является использование иммунодепрессантов. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) использовали азатиоприн, циклоспорин, метотрексат, преднизолон, хлорамбуцил и сравнительно недавно – талидомид.

Кортикостероиды не нашли широкого применения в связи с тем, что большинство больных ПБЦ женщины и что остеопороз осложняет течение болезни независимо от менопаузы.

Н.С. Mitchison и соавт. провели небольшое трехлетнее РКИ преднизолона. На фоне его приема значительно снижался уровень билирубина, но усугублялся остеопороз. Усиленная резорбция костной ткани важнее преходящего улучшения биохимических показателей, поэтому использование кортикостероидов нежелательно.

Однако пересмотреть использование кортикостероидов можно

на основании данных F.H.J. Wolfhagen и соавт., применявших бифосфонаты у больных ПБЦ, леченных кортикостероидами, у которых значительно стабилизировалась плотность костной ткани позвоночника.

По данным РКИ, азатиоприн не влияет значительно на выживаемость. В исследовании Christensen, включавшем 248 человек, выход пациентов из исследования и в группе, принимавшей азатиоприн, и в группе, получавшей плацебо, превышал 20%. Период наблюдения составил 10 лет, но число больных, продолжавших наблюдаться в этот период, было меньше 9 в группе, принимавшей азатиоприн, и ни одного в группе, получавшей плацебо. Даже результаты многофакторного регрессионного анализа не позволяют утверждать, что наблюдаемый эффект на выживаемость достоверен. Азатиоприн не способен улучшить биохимические показатели или гистологическую картину.

Хлорамбуцил. Эффективность хлорамбуцила по сравнению с плацебо оценивали в небольшом исследовании у 13 больных, получавших его в среднем 2 мг/сут. У всех больных угнеталось костномозговое кроветворение, у 4 терапии пришлось прекратить. Выход 30% пациентов из исследования вследствие токсичности препарата указывает на то, что не следует проводить дальнейшую оценку его эффективности у больных ПБЦ.

Циклоспорин. Предварительные данные об улучшении биохимических показателей, уменьшении проявлений симптомов и стабилизации гистологической картины печени не подтверждены в ходе 6-летнего мультицентрового европейского исследования M. Lombard и соавт. [6], охватившего 349 пациентов. Применение циклоспорина ограничивается его нефротоксичностью и гипертензивным эффектом. В настоящее время препарат не используется как средство монотерапии ПБЦ.

McCormick и соавт. исследовали эффективность *талидомида* у

Модель прогнозирования выживаемости, предложенная клиникой Мейо

- 0,04 (возраст)
- +0,87 ln (билирубин)
- -2,53 ln (альбумин)
- +2,38 ln (протромбиновое время)
- +0,86 (отеки)

Уровень билирубина в сыворотке крови, мкмоль/л (мг%)	Ожидаемая выживаемость, годы
< 34 (< 2)	< 8–13
35–100 (2–6)	2–7
> 100 (> 6)	< 2

(По E.R. Dickson et al. // Hepatology. – 1989)

Рис. 4. Первичный билиарный цирроз: прогностические маркеры

18 больных в течение 6 мес. Значительного положительного эффекта не отмечено, не наблюдалось и снижения уровня сывороточного билирубина.

Альтернативный подход к терапии ПБЦ состоит не в воздействии на первопричину, то есть на иммуноопосредованную деструкцию протоков, а на замедление прогрессирования болезни путем уменьшения фиброгенеза или холестаза.

В РКИ изучались два антифибротических средства: *колхицин* и *D-пеницилламин*. Данные 8 РКИ *D-пеницилламина* продемонстрировали разочаровывающие результаты. В отличие от болезни Вильсона при терапии ПБЦ *D-пеницилламином* более чем у четверти больных возникали побочные эффекты. Этот препарат больше не рекомендуется для лечения ПБЦ.

По данным пилотных исследований, применение *метотрексата* было довольно эффективным. Однако у 15% больных развился интерстициальный пневмонит, что чаще, чем у больных ревматоидным артритом (3–5%), и значительно чаще, чем у больных псориазом и с опухолями. Пневмонит подвергался обратному развитию после прекращения лечения и назначения кортикостероидов.

Единственное РКИ проведено М. Hendrickse и соавт. [2]. Под наблюдением находились 60 больных ПБЦ, из них 30 получали низкие дозы метотрексата (2,5 мг трижды в неделю). Через 6 лет уровень билирубина и индекс Мейо были выше у пациентов, получавших метотрексат, возможно, из-за токсического действия препарата.

При сравнении эффективности комбинации *УДХК* и метотрексата и монотерапии *УДХК* у больных ПБЦ дополнительного положительного эффекта от метотрексата не отмечено. Назначение же метотрексата пациентам с отсутствием биохимического ответа на прием *УДХК* показало его эффективность.

Получены данные, что колхицин

вызывает положительный эффект на функцию печени, то есть на уровни альбумина и билирубина. Терапия колхицином не влияла на выраженность клинических проявлений и гистологическую картину печени. Сделано предположение, что выживаемость больных на фоне терапии колхицином увеличивается. Однако при 8-летнем наблюдении не выявлено никаких преимуществ в выживаемости больных, получавших колхицин.

В начале 1980 г. Leuschner сообщил, что при приеме *УДХК* у больных с камнями желчного пузыря и хроническим гепатитом улучшались биохимические показатели. R.E. Pouron и соавт. [8] в 2-летнем пилотном исследовании показали, что на фоне терапии 15 больных ПБЦ *УДХК* в дозе 13–15 мг/(кг×сут) снижается концентрация билирубина.

Выделяют три возможных механизма действия *УДХК* при холестатических поражениях печени:

– п е р в ы й – стимуляция нарушенной секреции желчи, прежде всего эндогенных гидрофобных желчных кислот, способных повреждать клетки печени;

– в т о р о й – протективное действие на желчные протоки, подтвержденное результатами экспериментов *in vivo* и *in vitro* и выражаемое мембраностабилизирующим эффектом по отношению к эпителию желчных протоков;

– т р е т ь и й компонент терапевтического эффекта *УДХК* – ее антиапоптотическое действие, связанное с уменьшением освобождения цитохрома с.

Опубликованы итоги 12 РКИ, оценивавших терапию *УДХК*. В одной из работ больные получали колхицин, *УДХК* или плацебо. В большинстве исследований доза *УДХК* составляла 10–15 мг/(кг×сут). Все исследования продемонстрировали, что *УДХК* значительно снижает уровень общего билирубина в первые 3 мес лечения.

Однако, по некоторым данным, в терминальной стадии ПБЦ *УДХК* может привести к внезапному

подъему уровня билирубина. Поэтому больные с декомпенсированным ПБЦ при назначении *УДХК* должны находиться под пристальным наблюдением. Четырехлетняя терапия *УДХК* увеличивает время до пересадки печени.

У больных с исходным уровнем билирубина, меньшим 1,4 мг/дл, и/или I–II гистологической стадией положительного эффекта терапии *УДХК* не отмечено.

Варикозно расширенные вены развиваются медленнее, однако на возникновение кровотечений из них прием *УДХК* не влияет. Двухлетнее наблюдение Huet показало, что у больных, леченных *УДХК*, внутрипеченочное портальное давление увеличивается меньше.

УДХК является препаратом выбора. Длительный ее прием улучшает биохимические показатели, включая уровень сывороточного билирубина, повышает выживаемость, замедляет гистологическую прогрессию, развитие цирроза и портальной гипертензии. Риск развития варикозно расширенных вен пищевода в течение 4 лет снижается с 58 до 16%.

У части больных ПБЦ с прецирротическими стадиями в ответ на комбинированную терапию метотрексатом, *УДХК* и колхицином уменьшается выраженность симптомов, улучшаются биохимические тесты и, что более важно, улучшается гистологическая картина печени. Последние данные позволяют предположить, что ПБЦ можно успешно лечить комбинацией этих лекарств, достигая его ремиссии.

Обнадёживающие результаты получены при использовании комбинации *УДХК* с *будесонидом* (глюкокортикоидом II поколения), минимально влияющим на гипофизарно-гипоталамоадренальную ось и плотность костной ткани. Важен индивидуальный подбор препарата и его дозы при динамическом контроле за печеночными пробами и гистологической картиной печени.

Терапия *УДХК* не позволяет вылечить ПБЦ. Она может лишь от-

срочить его развитие у некоторых больных. Несмотря на то что не доказано влияния лекарственной терапии на естественное течение ПБЦ, индекс выгода/риск при использовании УДХК, метотрексата и колхицина выше, чем при альтернативном подходе – без лечения (с направлением в конечном итоге на трансплантацию печени).

Очевидно, что проведение РКИ по трансплантации печени невозможно. Однако сравнительная оценка выживаемости после

трансплантации и прогнозируемой по модели клиники Мейо свидетельствует о том, что трансплантация увеличивает выживаемость и остается единственным средством лечения ПБЦ.

Трансплантация печени показана больным с последней стадией ПБЦ, которая определяется как цирроз, осложнившийся кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, рефрактерным асцитом, печеночной энцефалопатией, тяжелым остео-

порозом со спонтанными переломами костей, кахексией, уровнями сывороточного альбумина ниже 2,8 г/дл и билирубина свыше 10 мг/дл.

Показанием к трансплантации печени является также не поддающийся лечению зуд. Годичная выживаемость после трансплантации печени у больных ПБЦ составляет 85–90%. При адекватной иммуносупрессивной терапии рецидивы болезни после операции редки.

Список литературы

1. Eriksson L.S., Olsson R., Glauman H. et al. Ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. A Swedish multicenter, double-blind, randomised controlled study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32. – P. 179–186.
2. Hendrickse M., Rigney E., Giaffer M.H. et al. Low-dose methotrexate in primary biliary cirrhosis: long-term results of placebo-controlled trial // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 26. – P. 248A.
3. Kaplan M.M., Knox T.A. Treatment of primary biliary cirrhosis with low-dose weekly methotrexate // *Gastroenterology.* – 1991. – Vol. 101. – P. 1332–1338.
4. Kilmurry M., Heathcote E.J., Cauch-Dudek K. et al. Is the Mayo model for predicting survival useful after the introduction of ursodeoxycholic acid treatment for primary biliary cirrhosis? // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 23. – P. 1148–1153.
5. Lacerda M.F., Ludwig J., Dickson E.R. et al. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 247–249.
6. Lombard M., Portmann B., Neuberger J. Cycloserin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 104. – P. 519–526.
7. Metcalf J.V., Mitchison H.C., Palmer J.M. et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P. 1399–1402.
8. Poupon R.E., Lindor K.D., Cauch-Dudek K. et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 113. – P. 884–890.
9. Springer J., Cauch-Dudek K., O'Rourke K. et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of natural history and progression // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 47–53.
10. Wollhagen F.H.J., van Buren H.R., den Ouden J.W. et al. Cyclical etidronate-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study // *J. Hepatol.* – Vol. 26. – P. 325–330.

УДК 616.381-002-022-085.33

Как выбрать антибиотик для лечения спонтанного бактериального перитонита?

Ч.С. Павлов

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

В статье освещены принципы диагностики, профилактики и лечения спонтанного бактериального перитонита (СБП). Изложены современные критерии подбора больных СБП и выбора наиболее эффективных схем лечения с учетом рекомендаций экспертов Международного клуба по изучению асцита (IAC). Приведены алгоритмы обследования больных с различными формами «бактериального асцита». Описаны особенности течения и факторы, определяющие прогноз у больных СБП.

Ключевые слова: асцит, спонтанный бактериальный перитонит, диагностика, критерии, рекомендации, антибактериальная терапия.

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) является частым тяжелым осложнением у больных асцитом на фоне цирроза печени. В последние годы появилось много новых данных, касающихся вопросов лечения СБП. Экспертами Международного клуба по изучению асцита (IAC) разработан и опубликован консенсус по диагностике, лечению и профилактике данного осложнения.

Основные положения консенсуса широко обсуждаются в ходе ежегодных конгрессов Европейского общества по изучению печени (EASL). В окончательном варианте консенсус состоит из трех частей: *диагноз, лечение и профилактика СБП*.

При выработке рекомендаций эксперты EASL руководствовались принципами, изложенными в табл. 1.

Проведение парацентеза с диагностической целью: кому и когда?

Все больные циррозом печени и с асцитом подвержены риску развития СБП. Частота СБП у стационарных больных данной группы варьирует от 10 до 30% (Rimola A. et al., 1991; Vas D.-J. et al., 1993). Диагностируемые во время госпитализации эпизоды СБП составляют примерно половину общего количества случаев СБП (Toledo C. et al., 1993; Navasa M. et al., 1996).

У большинства пациентов с СБП имеются клинические симптомы, указывающие на перитонеальную инфекцию: боль в животе, лихорадка, нарушение перистальтики. У части больных развитие СБП манифестируется прогрессирующим ухудшением функциональных показателей печени (появление и нарастание энцефалопатии) и почек

(Llovet J.M. et al., 1993; Toledo C. et al., 1993; Rimola A. et al., 1995).

Необходимо помнить, что течение СБП может быть малосимптомным или бессимптомным. В таких случаях диагноз обычно устанавливается на основании результатов клинических и лабораторных исследований (Hoefs J.C. et al., 1982; Lafond P. et al., 1995).

Рекомендации. Парацентез с целью выявления СБП показан всем стационарным больным циррозом печени и с асцитом даже при отсутствии клинических признаков инфекции.

Показаниями к парацентезу являются:

а) местные признаки перитонеальной инфекции – боль в животе, нарушение перистальтики кишечника (рвота, диарея, непроходимость);

б) системные проявления инфекции – лихорадка, лейкоцитоз, сепсис;

Таблица 1. Рейтинг критериев оценки при выработке рекомендаций

Принцип	Критерий
Значимость	1. Увеличение продолжительности жизни 2. Совершенствование диагностики 3. Улучшение качества жизни 4. Вклад в понимание патогенеза 5. Уменьшение финансовых затрат
Достоверность	1. Подтверждены результатами по крайней мере одного рандомизированного контролируемого исследования 2. Подтверждены результатами по крайней мере одного: <ul style="list-style-type: none"> • клинического исследования с хорошим дизайном без рандомизации • исследования когорты клинических случаев • статистического исследования с хорошим дизайном
Доказательность	Доказательства из: <ol style="list-style-type: none"> 1) клинической практики 2) научных исследований 3) документов, выработанных экспертами

в) быстрое, без видимых причин нарастание печеночной энцефалопатии или недостаточности функции почек;

г) парацентез входит в программу обследования больных с асцитом и состоявшимся кровотечением из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с целью выбора антибактериальной терапии (АБТ).

Исследование асцитической жидкости

Перитонеальная инфекция вызывает воспалительную реакцию, в результате которой увеличивается количество полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в асцитической жидкости. Несмотря на применение чувствительных лабораторных методов, микробную культуру из асцитической жидкости не удается получить у 40% больных с клиническими признаками СБП и повышенным содержанием ПЯЛ в асцитической жидкости (Castellote J. et al., 1990; Terg R. et al., 1992). Учитывая это обстоятельство, лечение целесообразно начинать до получения результата посева на стерильность.

Эмпирическую АБТ необходимо проводить при наличии местной воспалительной реакции и увеличенного количества ПЯЛ. По данным последних исследований, достаточным для постановки диагноза СБП является количество

ПЯЛ=250/мм³. Однако более специфичным является уровень ПЯЛ=500/мм³ (Runyon B., 1991; Garcia-Tsao G. et al., 1992).

У больных с геморрагическим характером асцитической жидкости (количество эритроцитов больше 10 000/мм³), который наблюдается при травматическом повреждении в результате неосторожного прокола, канцероматозе или выраженной коагулопатии, оценивать количество лейкоцитов необходимо из расчета 1 лейкоцит на 250 эритроцитов, что является нормой соотношения форменных элементов в периферической крови (Hoefs J. 1981; Runyon B. et al., 1998).

Некоторые исследователи высказывают сомнения относительно диагностической ценности определения количества и процентного содержания лейкоцитов в асцитической жидкости при подозрении на СБП (Kline M., 1976; Wilson J., 1979).

Рекомендации. Подсчет количества лейкоцитов в асцитической жидкости может быть использован как критерий диагноза СБП. Количество лейкоцитов свыше 250/мм³ всегда говорит в пользу СБП и является достаточным основанием для начала АБТ. Количество лейкоцитов больше 500/мм³ является патогномичным признаком СБП. Отказ от АБТ больным с количеством лейкоцитов от 250/мм³ до 500/мм³ неоправдан.

Количество лейкоцитов в асцитической жидкости меньше 250/мм³ исключает диагноз СБП. У больных с геморрагическим характером асцитической жидкости (количество эритроцитов больше 10 000/мм³) трактование результатов подсчета ПЯЛ необходимо проводить исходя из соотношения 1 лейкоцит на 250 эритроцитов.

Отсутствие клинических симптомов не является достаточным основанием для исключения диагноза СБП.

Посев асцитической жидкости

Использование рутинных методов бактериологического исследования асцитической жидкости у больных с клиническими признаками СБП, включая повышенное в ней количество ПЯЛ более чем в 60% случаев, дает негативный результат. Небольшое количество положительных результатов посевов асцитической жидкости на стерильность скорее всего связано с небольшой концентрацией бактерий. Результаты проспективных сравнительных исследований посевов асцитической жидкости на кровяные среды, используемые для определения стерильности крови в специальных для аэробов и анаэробов условиях, показали, что частота обнаружения бактерий достигает 90% (табл. 2).

Отсутствие возможности использования специфических методов культивирования даже при наличии стерильных сред дает отрицательный результат у 30–50% больных с повышенным количеством ПЯЛ в асцитической жидкости (Clovet J. et al., 1993; Rimola A., 1995). Вариант СБП, при котором повышенное количество лейкоцитов в асцитической жидкости сочетается с отрицательным результатом посева, называется культуронегативным лейкоцитоположительным асцитом. Прогноз у больных с данным вариантом асцита мало отличается от прогноза у пациентов с СБП (Pelletier G. et al., 1990; Terg R. et al., 1992).

Таблица 2. Основные инфекционные агенты, выявляемые в асцитической жидкости

Возбудитель	Частота, %
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , бактерии родов <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> и <i>Citrobacter</i>	70
Бактерии родов <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> и <i>Pneumococcus</i>	10–30
<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus</i> sp.	30

У большинства больных с СБП инфекционный агент, высеваемый из крови, является этиологическим фактором СБП (Runyon B., 1984; Garcia-Tsao G., 1992).

Исследования осадка, полученного в результате центрифугирования асцитической жидкости, являются малоинформативными из-за низкой в ней концентрации бактерий.

Рекомендации. Асцитическую жидкость сеют на кровяные среды, предназначенные для культивирования аэробов и анаэробов. Минимальное количество асцитической жидкости для посева составляет 10 мл. Микроорганизмы, вызывающие СБП, могут быть обнаружены и в крови больных. Поэтому ее целесообразно исследовать у пациентов с повышенным количеством ПЯЛ в асцитической жидкости до начала АБТ. Повышенное количество ПЯЛ в асцитической жидкости при ложноотрицательных результатах исследования асцитической жидкости и крови на стерильность необходимо расценивать как признак СБП. При постановке диагноза у данной группы больных целесообразно использовать термин «культуroneгативный СБП» или просто «СБП».

Бактериальный асцит

Термин «бактериальный асцит» используется для обозначения колонизации асцитической жидкости бактериями при отсутствии в ней воспалительной реакции. Диагноз бактериального асцита используется в случаях выделения бактериальной культуры и при количестве ПЯЛ менее 250/мм³ (Pelletier G. et al., 1991; Chu C.-M. et al., 1995).

Необходимо учитывать, что данная группа больных весьма неоднородна. У больных, имеющих общие и местные признаки экстраперитонеальной инфекции, возможно вторичное инфицирование асцитической жидкости при попадании возбудителя из дыхательных путей и мочеполовой системы. Часто возбудитель, высеваемый из асцитической жидкости, соответствует бактериальному спектру первичного очага инфекции.

Течение бактериального асцита у нелеченных больных вариabельно. У пациентов, у которых отсутствуют лихорадка и боль в животе, он имеет благоприятное течение. При клинических симптомах болезни бактериальный асцит является первой стадией развития СБП.

Рекомендации. Термин «бактериальный асцит» может быть использован у больных с клиническими показателями, отвечающими следующим критериям:

- положительная бактериальная культура, выделенная из асцитической жидкости, ПЯЛ < 250 клеток/мм³;
- отсутствие системных и местных признаков инфекции.

После постановки диагноза бактериального асцита (срок составляет 2–3 дня после парацентеза) рекомендуются повторные парацентезы с целью оценки динамики количества ПЯЛ и эффективности курса лечения.

Возможны три пути развития болезни:

а) в динамике количество ПЯЛ >250 клеток/мм³ – целесообразно начать АБТ, так как высока вероятность трансформации бактериального асцита в СБП;

б) в динамике количество ПЯЛ

<250 клеток/мм³ и положительная бактериальная культура – АБТ является наиболее адекватным способом лечения;

в) в динамике количество ПЯЛ <250 клеток/мм³ и отрицательная бактериальная культура – проведение дальнейшего диагностического поиска нецелесообразно (можно рассматривать бактериальный асцит как разрешившийся спонтанно).

Больным с такими клиническими признаками, как положительная бактериальная культура в асцитической жидкости, количество ПЯЛ <250 клеток/мм³ и симптомы экстраперитонеальной инфекции (пневмония, инфекция мочевыводящих путей и т. д.), необходимо назначать АБТ с учетом чувствительности выделенной культуры. Высока вероятность, что данный штамм микроба является этиологическим фактором экстраперитонеальной инфекции.

У большинства больных с положительной бактериальной культурой, количеством ПЯЛ <250 клеток/мм³ и клиническими признаками экстраперитонеальной инфекции в течение нескольких дней развивается СБП. Следовательно, назначение АБТ является обоснованным.

Спонтанный транзиторный вторичный бактериальный перитонит

Часто при циррозе печени и асците развиваются перитонеальная инфекция и СБП. Встречаются случаи, когда бактериальный перитонит развивается вторично в результате попадания инфекции из воспалительных очагов во внутренних органах или инфицирования при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости (Rimola A. et al., 1981; Runyon B. et al., 1984). Исключение упомянутых причин вторичного перитонита говорит в пользу диагноза СБП. В то же время необходимо помнить о возможности развития острой

хирургической патологии, осложнением которой является вторичный перитонит. Напротив, хирургическое вмешательство при нераспознанном СБП может привести к выраженной декомпенсации цирроза печени (Garrison R. et al. 1984).

Клинические и лабораторные признаки вторичного перитонита изучены на небольшой выборке больных. Патогномоничными признаками вторичного перитонита считаются:

а) отсутствие ответа на АБТ (отсутствие динамики или нарастания количества ПЯЛ в асцитической жидкости, определяемых при повторных парацентезах на фоне лечения);

б) наличие нескольких этиологических факторов, выделенных при бактериологическом исследовании асцитической жидкости (особенно получение роста анаэробов и грибов);

в) наличие двух из таких признаков, выявляемых в асцитической жидкости, как уровень глюкозы < 50 мг/дл, концентрация белка > 10 г/л, активность лактатдегидрогеназы выше нормальной в сыворотке крови.

Данные критерии высокочувствительны, но низкоспецифичны. Необходимы дальнейшие широкомасштабные исследования с целью установления клинической значимости различных симптомов при дифференциальной диагностике между СБП и вторичным перитонитом.

Рекомендации. Развитие вторичного перитонита необходимо исключать в случае отсутствия ответа на АБТ и/или нарастания признаков воспаления в асцитической жидкости. При подозрении на вторичный перитонит АБТ должна быть направлена на анаэробы и энтерококки, а первичный очаг верифицирован (рис. 1).

Лечение СБП

Эмпирическая антибактериальная терапия. Данный тип лечения целесообразно начинать сра-

зу после постановки диагноза инфекции, до получения бактериальной культуры и результатов анализа на чувствительность выделенных микроорганизмов. Наиболее частыми этиологическими факторами являются грамотрицательные аэробы семейства *Enterobacteriaceae* и *Streptococcus* spp., за исключением энтерококков (Rimola A. et al., 1991; Garsia-Tsao G. et al., 1992). Поэтому исходно АБТ должна перекрыть данный микробный спектр. Фармакокинетические свойства антибиотиков должны подходить для лечения перитонеальной инфекции (концентрация антибиотика в асцитической жидкости > МПК₉₀ для предполагаемого этиологического фактора).

Изучение эффективности различных антибактериальных препаратов при лечении СБП показало следующие результаты.

1. **Цефотаксим (клафоран)** – цефалоспориин III поколения. Наиболее хорошо изучен при лечении больных СБП.

Результаты первого рандомизированного сравнительного исследования цефотаксима показали более высокую его эффективность при лечении СБП, чем ком-

бинация **ампициллина + тобрамицина**. У больных, леченных цефотаксимом, не было побочных эффектов в виде нефротоксичности и дисбактериоза. В то же время эти два осложнения наблюдались более чем у 10% больных, леченных ампициллином и тобрамицином.

Результаты двух других рандомизированных контролируемых исследований позволили выбрать оптимальную дозу и длительность курса лечения цефотаксимом больных циррозом печени и СБП. В одном из этих исследований достигнута высокая эффективность 5-дневного курса лечения цефотаксимом (2 г/8 ч). Сроки госпитального лечения, процент выздоровевших и летальность после данного курса лечения были сопоставимыми с показателями, полученными после 10-дневного курса лечения такой же дозой (Runyon B., 1991).

Во втором исследовании изучалась эффективность препарата в различных режимах дозирования. При режимах дозирования препарата 2 г/6 ч и 2 г/12 ч получены аналогичные показатели выздоровления и выживаемости больных (Rimola A. et al., 1995).

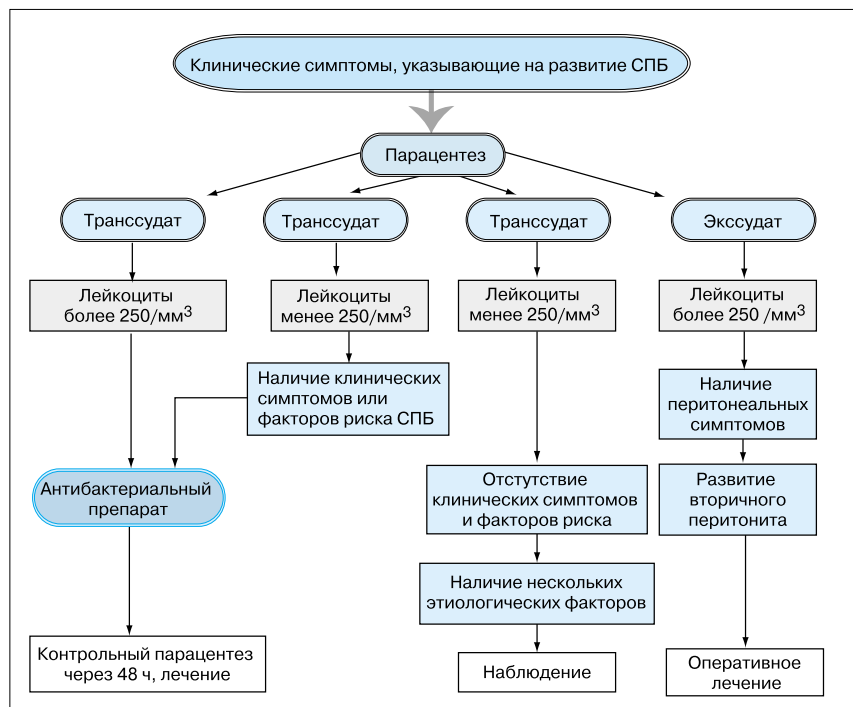


Рис. 1. Диагностический алгоритм СБП

Таким образом, на основании результатов исследований можно сделать вывод, что цефотаксим высокоэффективен при лечении СБП в дозах ниже среднетерапевтических и коротким курсом, что значительно уменьшает финансовые затраты на лечение.

Цефотаксим в упомянутых двух режимах дозирования обеспечивает адекватную подавляющую концентрацию в асцитической жидкости больных СБП (Moreau L. et al., 1980; Runyon B. et al., 1991). Лечение является доступным при использовании низких доз препарата (средняя стоимость препарата в Москве – 80 руб./г).

2. *Другие цефалоспорины.* Частота разрешения СБП и выживаемость больных высоки при применении других цефалоспоринов, таких, как *цефонизид*, *цефтриаксон*, *цефтизоксим*, *цефтазидим* (Mercader G. et al., 1989; McCormick P. et al., 1997). Их эффективность сопоставима с эффективностью цефотаксима.

3. *Комбинированное лечение: аминогликозиды + β -лактамы антибиотиков.* Малая эффективность данной комбинации показана на примере использования *ампициллина + тобрамицина* в лечении инфекций при циррозе печени (Felisart J. et al., 1985).

Другие комбинации включают *цефалотин + гентамицин* или *тобрамицин, мезлоциллин + нетилмицин* (McCormick P. et al., 1997). Их применение дает умеренную эффективность и высокую частоту развития нефротоксичности. С учетом этих обстоятельств данная комбинация антибактериальных препаратов не рекомендуется для применения *ex juvantibus* у больных СБП.

4. *Азтреонам* является моноциклическим β -лактамым антибиотиком, активным в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* и неактивным к грамположительным коккам.

Результаты сравнительного применения азтреонама в комбинации с антибиотиками, подавляю-

щими грамположительные бактерии, и цефотаксима показали более высокую эффективность последнего при лечении СБП (Ariza J. et al., 1991). Полученные результаты свидетельствуют о непригодности азтреонама в качестве эмпирического препарата при лечении СБП.

5. *Амоксициллин + клавулановая кислота* (ингибитор β -лактамазы). В пилотном исследовании комбинация амоксициллина в дозе 1 г/сут + 200 мг клавулановой кислоты эффективность наблюдалась в 85% случаев из 27 эпизодов СБП (Grange J. et al., 1990). По данным другого исследования, эффективность комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты сопоставима с эффективностью цефотаксима при лечении СБП (Ricart E. et al., 2000).

При применении амоксициллина + клавулановой кислоты существенных побочных эффектов не отмечалось. Преимущество комбинации – низкая стоимость курса лечения.

6. *Препараты, применяемые per os.* Удовлетворительное самочувствие большинства больных СБП дает возможность назначать антибактериальные препараты *per os*. Эффективность этого способа лечения показана в двух исследованиях. В одном использована схема лечения таблетированным пefлоксацином (абакталом) самостоятельно или в комбинации с другими пероральными антибиотиками – ко-тримоксазолом, амоксициллином, цефодроксилом и ко-тримоксазолом + метронидазолом (Silvain C. et al., 1989). Получены следующие результаты: разрешение СБП в 87% случаев, в 13% наблюдалась суперинфекция. Выживаемость составила 60% больных.

В другом контролируемом рандомизированном исследовании применяли *офлоксацин* (400 мг/12 ч) и внутривенно *цефотаксим* (2 г/6 ч) у больных неосложненным СБП – при отсутствии шока, кишечной непроходимости, кровотечений из ЖКТ, глубокой энцефалопатии и

уровнем креатинина выше 3 мг/дл (Navasa M. et al., 1996). Частота выздоровления больных, длительность курса лечения и выживаемость не отличались в двух группах сравнения. При применении офлоксацина *per os* не отмечено развития серьезных побочных эффектов, а стоимость последнего существенно ниже стоимости цефотаксима.

В настоящее время профилактика развития СБП проводится *хинолонами*. Результаты последних исследований указывают на высокую частоту распространения грамположительных кокков и хинолонорезистентных грамотрицательных бактерий (Clovet J. et al., 1997). Эту микрофлору активно подавляет цефотаксим (Novella M. et al., 1997).

Рекомендации. Эмпирическая АБТ показана больным циррозом печени, у которых количество ПЯЛ в асцитической жидкости больше 250/мм³. Могут быть использованы несколько антибактериальных препаратов, сопоставимых по эффективности: цефотаксим (клафоран), другие цефалоспорины (цефонизид, цефтизоксим, цефтриаксон, цефтазидим), или амоксициллин + клавулановая кислота.

Исследования соотношения эффективности / стоимость проведены только для клафорана. Оптимальная доза этого препарата – 2 г/12 ч, а минимальный курс лечения – 5 дней. Для остальных препаратов рекомендуется средняя терапевтическая доза, применяемая при других инфекциях. Дозу препаратов необходимо корректировать при признаках почечной недостаточности.

Больным с неосложненным СБП, не получавшим профилактического лечения, показано назначение офлоксацина в дозе 400 мг/12 ч (табл. 3).

Больным, у которых СБП развивается на фоне профилактического курса терапии хинолонами, показано лечение клафораном.

Нет сведений об эффективности хинолонов у больных с аллерги-

Таблица 3. Эмпирическое лечение СБП

Препараты	Спектр	Побочные эффекты	Рандомизированное исследование	Доза
Клафоран	Грам (+/-)	Значимых нет	Runyon, 1991 Rimola, 1995	2 г/8 ч/5 дней 2 г/6 ч 2 г/12 ч
Другие цефалоспорины	Грам (+/-)	Значимых нет	Mercader, 1989 Gormick, 1997	Средняя терапевтическая
Аминогликозиды + пенициллины	Грам (+/-)	Нефротоксичность	Felisart, 1985 Gorvick, 1997	Средняя терапевтическая
Азтреонам	Грам (-)	Значимых нет	Ariza, 1991	Средняя терапевтическая
Аугментин	Грам (+/-)	Значимых нет	Grande, 1990 Ricart, 2000	1 г/сут + 200 мг
Применяемые <i>per os</i> (фторхинолоны)	Грам (-)	Значимых нет	Silvain, 1989 Navasa, 1996	400 мг/12 ч

ей к β -лактамам антибиотикам. Эмпирическое применение аминогликозидов нецелесообразно.

Оценка ответа на антибактериальную терапию

СБП разрешатся у 90% больных на фоне лечения упомянутыми препаратами и режимов дозирования.

Элиминация инфекции сопровождается исчезновением местных и системных признаков воспаления, уменьшением количества ПЯЛ (ниже 250/мм³) и отсутствием роста бактерий при посеве асцитической жидкости, нормализацией количества лейкоцитов в крови (Follo A. et al., 1994; Rimola A. et al., 1995).

Несмотря на достигнутые результаты, высокой остается летальность больных СБП, что определяет необходимость быстрой и ранней оценки эффективности терапии. Ранний показатель эффективности АБТ – уменьшение количества ПЯЛ в асцитической жидкости через 48 ч после начала курса лечения. Данный критерий можно считать прогностическим при определении исхода лечения (Fong T.-L. et al., 1989).

Рекомендации. Оценка эффективности терапии проводится путем динамического наблюдения за воспалительными тестами и повторных парацентезов через 48 ч после начала курса лечения с определением количества ПЯЛ в ас-

цитической жидкости. Лечение малоэффективно в случаях быстрого ухудшения состояния больного (в первые сутки после начала лечения) или при отсутствии динамики количества ПЯЛ в асцитической жидкости при повторном парацентезе. Показателем неэффективной терапии считается количество ПЯЛ в асцитической жидкости, отличающееся менее чем на 25% от исходного уровня.

В случаях неудовлетворительного результата лечения необходимо быстро заменить препараты с учетом чувствительности к ним выделенной микрофлоры, а при отсутствии ее роста – в зависимости от личного опыта врача.

Летальность больных, не ответивших на эмпирическое АБТ, остается высокой, что определяет необходимость дальнейшего поиска чувствительных методов ранней оценки эффективности лечения.

Профилактика СБП

Эффективность препаратов, применяемых с целью профилактики развития СБП, изучена на двух группах больных циррозом печени:

- а) госпитализированных по поводу кровотечения из ЖКТ;
- б) с асцитом.

Больные циррозом печени, у которых возникло кровотечение из верхних отделов ЖКТ, независимо от наличия у них асцита входят в группу высокого риска инфекционных осложнений. У 50% госпитализированных по поводу кровоте-

ния больных развиваются инфекционные осложнения (Rimola A. et al., 1985; Hsieh W. et al., 1998).

Основная часть инфекционных агентов – представители кишечной микрофлоры. Это обстоятельство определяет направленность лечебных мероприятий, в первую очередь на деконтаминацию кишечника. Результаты двух рандомизированных контролируемых исследований показали высокую эффективность селективной пероральной деконтаминации кишечника у больных циррозом печени и с кровотечением.

В первой работе проведен сравнительный анализ различных комбинаций невсасывающихся антибиотиков (гентамицин, ванкомицин и нистатин, неомицин, колистин + нистатин). Применение этих препаратов сопровождалось достоверным снижением частоты возникновения инфекции с 35% в контрольной группе до 16% в группе лечения. Частота бактериемии и/или СБП (рис. 2) снизилась с 21 до 9% соответственно (Rimola A. et al., 1985).

Во второй работе изучалась эффективность применения норфлоксацина *per os*. В опытах *in vitro* данный препарат показал очень высокую активность в отношении микробов, являющихся этиологическими факторами осложнений (Bleichner G. et al., 1986). Благодаря клиническому применению норфлоксацина по 400 мг/12 ч в течение 7 дней уменьшилась частота инфекционных осложнений с 37% у лиц контрольной группы до 10% у

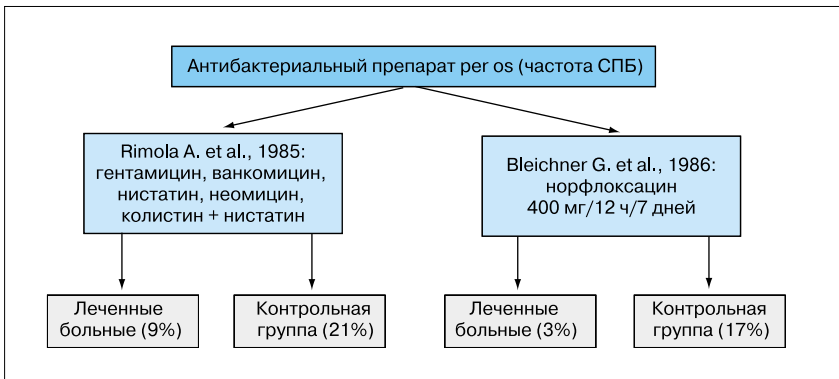


Рис. 2. Профилактическое лечение *per os*

леченных больных. Частота бактериемии и/или СБП снизилась с 17 до 3% соответственно.

Результаты двух исследований показали значительное снижение частоты инфекционных осложнений, вызванных бактериями кишечного происхождения. В то же время частота инфекций, вызванных микроорганизмами внекишечного происхождения, не изменилась.

Эффективность антибиотиков при парентеральном введении в целях профилактики инфекционных осложнений у больных циррозом и с кровотечениями из ЖКТ изучена в трех контролируемых исследованиях. Применялись три режима дозирования препаратов (Soriano G. et al., 1992; Bernard B. et al., 1995; Hsieh W. et al., 1998):

- офлоксацин (сначала внутривенно, затем *per os*) и амоксициллин + клавулановая кислота (внутривенно перед проведением эндоскопических исследований);
- цiproфлоксацин и амоксициллин + клавулановая кислота (внутривенно после купирования кровотечения *per os*);
- цiproфлоксацин *per os*.

Частота инфекционных осложнений у леченных больных составила 10–20% против 45–66% у больных контрольной группы (рис. 3).

У пациентов, получавших АБТ, не отмечены побочные реакции на используемые препараты, не увеличивалась частота инфекций, вызываемых резистентными микробами. Выживаемость больных, получавших курс профилактического лечения, выше, чем в контрольной

группе (Bernard B. et al., 1999). Значимых отличий эффективности перорального и парентерального режимов введения антибиотиков не выявлено.

Оценка влияния препаратов, входящих в профилактический курс лечения, на частоту возникновения СБП не проводилась, так как во всех исследованиях больные с бактериемией и СБП входили в одну группу. Полученные результаты подтвердили необходимость назначения АБТ в целях профилактики СБП всем больным циррозом печени и с кровотечением из ЖКТ.

Рекомендации. Профилактический курс АБТ показан всем больным циррозом печени и с кровотечением из верхних отделов ЖКТ независимо от наличия или отсутствия асцита. Данная мера является эффективной профилактикой бактериальных осложнений, а ее применение увеличивает продолжительность жизни больных.

Профилактический курс можно осуществлять несколькими антибиотиками, а препаратом выбора

является норфлоксацин, применяемый внутрь в дозе 400 мг/12ч в течение 7 дней. Его введение является удобным, а стоимость невысокая.

Большинство больных инфицируется во время кровотечения. Перед началом профилактического курса лечения необходимо исключить СБП или другие очаги инфекции.

Больные циррозом печени и асцитом без кровотечения. Высокий риск развития СБП определяется следующими условиями:

- а) повторными эпизодами СБП в анамнезе – у 40–70% больных данной группы СБП возникают в течение года (Tito L. et al., 1988; Silvain C. et al., 1991);
- б) отсутствием данных о СБП в анамнезе, но наличием высокого уровня билирубина сыворотки крови и/или низкой концентрацией белка в асцитической жидкости.

По данным Andreu и соавт. (1993), риск возникновения СБП у больных циррозом с уровнем билирубина крови выше 2,5 мг/дл составляет 43%. Необходимо учитывать, что реальная частота несколько меньше, так как больным, у которых возникало кровотечение из ЖКТ, АБТ с профилактической целью не назначалась. СБП во время госпитализации развился у 15% больных с уровнем белка в асцитической жидкости менее 10 г/л (Runyon B. et al., 1986).

По результатам других исследований, частота СБП у больных с кровотечениями, получивших курс профилактической АБТ, составила

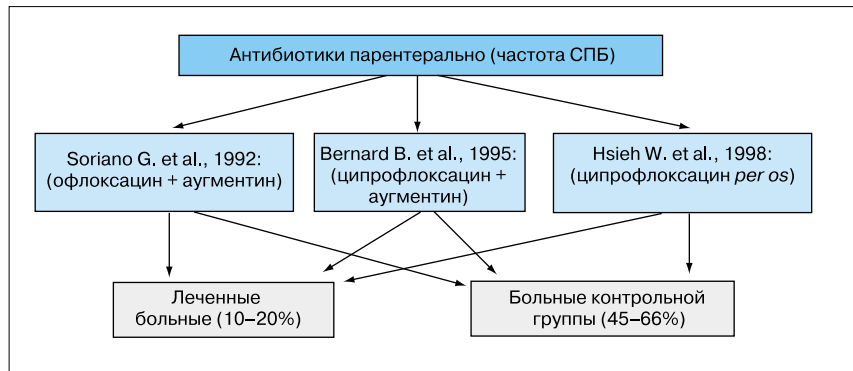


Рис. 3. Профилактическое лечение парентеральными препаратами

20% (Llach J. et al., 1992), а у получавших антибиотики была в 2 раза выше (Andreu et al., 1993).

У пациентов с высоким уровнем белка в асцитической жидкости без эпизодов СБП в анамнезе риск развития СБП составляет от 0 до 3% в течение года. Проведение профилактических курсов лечения антибиотиками при эпизодах кровотечения из ЖКТ позволяет снизить частоту СБП (Llach J. et al., 1992).

Профилактика развития СБП у больных циррозом и с асцитом без кровотечения

Селективная деконтаминация кишечника достигается назначением внутрь норфлоксацина.

Результаты трех рандомизированных контролируемых исследований показали эффективность применения норфлоксацина *per os* с профилактической целью.

В первом исследовании изучалась эффективность длительного курса лечения препаратом в дозе 400 мг/сут у больных с эпизодами СБП в анамнезе. Рецидивы СБП в течение года сократились с 68% у больных, получавших плацебо, и до 20% у леченных норфлоксацином. Частота СБП, вызванного грамотрицательной аэробной микрофлорой, уменьшилась с 60 до 3% (Gines P. et al., 1990).

Во втором исследовании были включены больные циррозом с уровнем белка в асцитической жидкости ниже 15 г/л, у которых имелись эпизоды СБП в анамнезе. Данной группе назначались курсы лечения норфлоксацином по 400 мг/сут. Риск возникновения внутрибольничного СБП снизился с 22% у больных контрольной группы до нуля в группе лечения (Soriano G. et al., 1991).

В третьем исследовании вошли больные циррозом с уровнем белка в асцитической жидкости менее 15 г/л и без эпизодов СБП в анамнезе. Возникновения СБП в течение 6 мес не наблюдалось у

больных, получавших норфлоксацин в дозе 400 мг/сут в течение 6 мес. В группе сравнения частота СБП составила 9% (Grange J. et al., 1998). СБП, вызванный грамотрицательной микрофлорой, наблюдался в 5% случаев.

Вывод: короткий период наблюдения, отсутствие статистически достоверных отличий частоты СБП в различных группах и небольшая частота СБП, вызванного грамотрицательной микрофлорой, не позволяют рекомендовать норфлоксацин в качестве препарата выбора при проведении профилактического курса лечения.

Другие режимы АБТ. А. Rolachon и соавт. в 1995 г. изучали эффективность 6-месячного профилактического курса лечения цiproфлоксацином в дозе 750 мг/нед у больных с эпизодами СБП в анамнезе. Результаты исследования показали уменьшение частоты СБП у пациентов с циррозом и низким уровнем белка в асцитической жидкости с 22% в контрольной группе до 4% у леченных больных.

N. Singh и соавт. в 1995 г. с профилактической целью применили длительный курс сульфаметоксазол – триметопримом в дозе по 2 таблетки в течение 5 дней в неделю у больных циррозом печени и асцитом. Частота возникновения СБП за время исследования составила 3% у леченных больных и 27% у больных контрольной группы. Небольшое количество испытуемых (30 в каждой группе) и отсутствие группирования по факторам риска возникновения СБП (высокий и низкий уровни белка в асцитической жидкости, отсутствие или наличие эпизодов СБП в анамнезе) затрудняют интерпретацию результатов исследования.

Анализ результатов четырех рандомизированных контролируемых исследований эффективности применения хинолонов и сульфаметоксазола – триметоприма с профилактической целью показал увеличение продолжительности жизни леченных больных (Bernard B. et al., 1998).

Через 5 мес после назначения профилактического курса выживаемость составила 82% в группе лечения и 73% – в контрольной группе. Разделение по факторам риска (высокий и низкий уровни белка в асцитической жидкости, отсутствие или наличие эпизодов СБП в анамнезе) не проводилось.

Анализ экономической целесообразности показал, что проведение профилактического курса терапии более экономично, чем диагностические процедуры и лечебный курс антибиотиков (Inadoni J. et al., 1997).

Длительные курсы лечения антибактериальными препаратами приводят к возникновению резистентных штаммов бактерий (Pidcock L. et al., 1998). Назначение фторхинолонов с профилактической целью приводит к уменьшению количества грамотрицательных аэробов в кишечнике и увеличению доли грамположительных бактерий, в частности *Staphylococcus aureus*, и появлению резистентных к данной группе препаратов представителей семейства *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa* (Antonio D. et al., 1994; Terg R. et al., 1998).

Результаты профилактических курсов лечения фторхинолонами больных, у которых выделялась хинолонорезистентная микрофлора (*Pseudomonas* spp. и грамположительные бактерии), показали неэффективность этих препаратов (Rolachon A., 1995).

Campillo B. и соавт. в 1998 г. изучали спектр бактерий, вызывающих инфекцию у больных, получавших и не получавших профилактический курс лечения фторхинолонами. В 67% случаев инфекция у больных, не получавших профилактическое лечение, вызывались грамотрицательной микрофлорой, тогда как у пациентов, леченных фторхинолонами, в 79% случаев этиологическим фактором явились грамположительные бактерии, в том числе метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*. Встает вопрос о необходимости проведе-

Таблица 4. Препараты и схемы лечения больных циррозом и асцитом без кровотечения

Препараты	Схема ведения <i>per os</i>	Частота СБП, леченные/контроль	Исследование
Норфлоксацин	400 мг/сут при госпитализации	0/22	G. Soriano и соавт., 1990
Норфлоксацин	400 мг/сут в течение месяца	20/68	P. Gines и соавт., 1990
Норфлоксацин	400 мг/сут в течение 6 мес	0/9	J. Grange и соавт., 1998
Ципрофлоксацин	750 мг/нед в течение 6 мес	4/22	A. Rolachon и соавт., 1995
Сульфаметоксазол + триметоприм	960 мг/5 дней в неделю в течение 6 мес	3/27	N. Singh и соавт., 1995

ния мониторинга за возникновением хинолонорезистентных штаммов, которые могут явиться причиной увеличения частоты СБП.

Продолжительность жизни пациентов после эпизода СБП составляет 1 год в 30–50% случаев и 2 года – в 25–30% (Altaian С. et al., 1995; Вас D.J., 1996).

Больные СБП должны рассматриваться как потенциальные кандидаты на трансплантацию печени (Kilre V. et al., 1993).

Рекомендации. Длительное назначение норфлоксацина в дозе 400 мг/сут рекомендуется больным циррозом и с наличием эпизодов СБП в анамнезе.

С учетом короткой продолжительности жизни после эпизода СБП необходимо ставить вопрос о постановке фамилии пациента в лист ожидания на трансплантацию печени.

Назначение антибактериальных препаратов больным без эпизодов СБП в анамнезе и с высоким уровнем белка в асцитической жидкости (>10 г/л) нецелесообразно, но необходимо при возникновении кровотечения из ЖКТ.

Нет единого мнения в отношении больных, у которых в анамнезе отсутствуют данные о СБП и низок уровень белка в асцитической жидкости (< 10г/л).

Целесообразность назначения профилактического курса должна обсуждаться в каждом конкретном случае (табл. 4).

Выводы

1. Эмпирическая антибактериальная терапия показана больным циррозом печени, у которых количество ПЯЛ в асцитической жидкости больше 250/мм³. Могут

быть использованы клафоран по 2 г/12 ч в течение 5 дней или ципрофлоксацин по 750 мг/24 ч в течение недели.

2. Профилактический курс антибактериальной терапии показан всем больным циррозом печени и с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта независимо от наличия или отсутствия асцита. Препаратами выбора являются фторхинолоны (норфлоксацин внутрь в дозе 400 мг/12 ч в течение 7 дней).

3. Длительное назначение фторхинолонов (норфлоксацина – 400 мг/сут) рекомендуется больным циррозом и с наличием эпизодов СБП в анамнезе.

4. После установления диагноза СБП целесообразно ставить вопрос о записи пациента в лист ожидания трансплантации печени.

Список литературы

1. Буевров А.О. Асцит и спонтанный бактериальный перитонит // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2002. – С. 156–161.

2. Bernard B. et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 29. – P. 1655–1661.

3. Campillo B. et al. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term adminis-

tration of norfloxacin // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 26. – P. 1066–1070.

4. Hsieh W.-J. et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 962–966.

5. Navasa M. et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 111. – P. 1011–1017.

6. Rimola A. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document // *J. Hepatol.* – 2000 – Vol. 32. – P. 142–153.

7. Runyon B.A. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis // M. Feldman et al., editors. Sleinger & Fordtrans. *Gastrointestinal and liver disease*. – 6th ed. – Vol. 2. – Philadelphia: Saunders W.B. Co, 1998. – P. 1310–1313.

8. Runyon B.A. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 27. – P. 264–272.

9. Terg R. et al. Effects of oral ciprofloxacin on aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of short- and long- term administration with daily and weekly dosages // *Hepatology*. – 1998 – Vol. 29. – P. 437–442.

УДК 616.361-009-07

Расстройства моторики желчевыводящих путей в клинической практике

А.В. Охлобыстин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

В статье представлены основы физиологии желчного пузыря и желчевыводящих путей, имеющих важное значение в развитии желчнокаменной болезни. Рассматривается патогенез желчнокаменной болезни и нехирургические методы лечения ее. Раскрыта роль анатомо-физиологических особенностей сфинктера Одди в патологии желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Приведена классификация гипертонических расстройств сфинктера Одди в желчном и панкреатическом сегментах, методы диагностики и подходы к лечению.

Ключевые слова: желчевыводящие пути, физиология, дисфункция, диагностика, лечение.

1. Физиология желчевыводящих путей

Желчный пузырь (ЖП), соединяющийся с помощью пузырного протока с общим желчным протоком, работает как сократительный резервуар, регулирующий прохождение печеночной желчи через сфинктер Одди в двенадцатиперстную кишку.

Таким образом, попадание желчи в двенадцатиперстную кишку зависит от работы двух гладкомышечных структур: ЖП и сфинктера Одди.

ЖП выполняет три различные функции: накопление желчи в межпищеварительный период, абсорбцию воды и электролитов, сокращение, с помощью которого желчь порциями подается в двенадцатиперстную кишку.

Накопительная функция желчного пузыря. Печень человека вырабатывает около 1000 мл желчи ежедневно. Более половины (от 50 до 90%) попадает в ЖП в концентрированном виде. Накопление

желчи в ЖП зависит от тонуса сфинктера Одди и разности давления между желчным протоком и просветом ЖП. Накопительная способность ЖП у человека варьирует от 25 до 50 мл.

Всасывание в желчном пузыре. ЖП способен абсорбировать от 10 до 30% своего содержимого в результате активного всасывания NaCl и NaHCO₃ вместе с водой. Это приводит к 50-кратному увеличению концентрации оставшихся органических компонентов (солей желчных кислот, липопротеидного комплекса, пигментов).

Сокращение желчного пузыря. Вне приема пищи ЖП спонтанно выделяет около 1/4 своего содержимого с интервалом примерно в 120 мин, синхронно с поздней частью II фазы кишечного *мигрирующего моторного комплекса* (ММК) и повышением уровня мотилина в плазме крови. Периодическое поступление желчи в двенадцатиперстную кишку совпадает с пропульсивными движениями тонкой кишки.

Таким образом, энтерогепатический цикл продолжается и вне пищеварительного периода. В нем участвует как печеночная желчь, которая, минуя ЖП, попадает в двенадцатиперстную кишку, так и желчь, поступающая при периодическом опорожнении ЖП, синхронизированного с прохождением ММК по тонкой кишке.

Прием пищи инициирует сокращение ЖП посредством нервных (центральных цефалических и локальных гастродуоденальных рефлексов) и гуморальных влияний, главным образом *холецистокинина* (ХЦК), вызывая попадание в двенадцатиперстную кишку более 3/4 содержимого ЖП. В цефалическую фазу высвобождается около 25% его содержимого. Медиаторами этого процесса служат холинергические волокна блуждающего нерва. Степень опорожнения ЖП во время еды определяется в основном составом пищи.

ХЦК является основным гормоном, ответственным за опорожнение ЖП, происходящего после

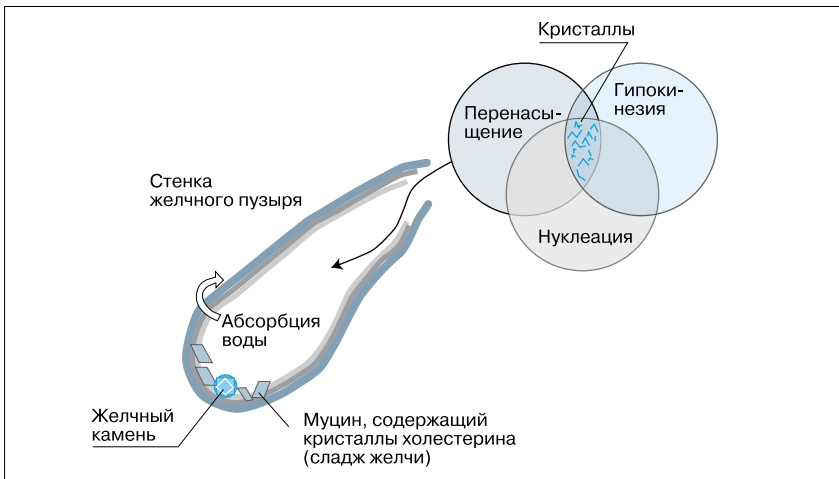


Рис. 1. Формирование холестериновых желчных камней

приема пищи. Его освобождение из слизистой оболочки верхнего отдела тонкой кишки стимулирует поступление туда аминокислот и жирных кислот. ХЦК вызывает сокращение ЖП путем прямого воздействия на гладкие мышцы. Кроме того, сокращение частично обусловлено холинергическими влияниями. Это может быть связано с повышением тонуса блуждающего нерва и локальными рефлексамии из желудка и тонкой кишки, вызванными их растяжением и воздействием компонентов пищи.

ЖП остается в сокращенном состоянии до тех пор, пока продолжается поступление химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку. Заполнение ЖП начинается через 1–2 ч после переваривания жидкой пищи и через 3–4 ч – после смешанной пищи.

Энтерогепатическая циркуляция: роль желчного пузыря. Транзит желчных солей через печень зависит от их поступления из тонкой кишки. Энтерогепатическая циркуляция осуществляется за счет двух видов активного транспорта – в печени и конечном отделе подвздошной кишки и двумя механическими насосами – ЖП и тонкой кишкой. Ограничителями работы этой системы служат депонирование в ЖП, где осаждаются большинство желчных кислот в промежутки между приемами пищи, и транзит по тонкой кишке [7].

ЖП, таким образом, является важным фактором энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Вне приема пищи ММК может действовать как «мусорщик», удаляя остатки желчи из ЖП, стимулируя энтерогепатическую циркуляцию и поддерживая желчеобразование в печени. Во время еды эвакуация содержимого ЖП и усиленные сокращения кишки увеличивают циркуляцию пула желчных кислот и повышают печеночную секрецию.

2. Расстройства функции желчного пузыря

Образование холестериновых камней в ЖП происходит в три этапа:

- 1) продукция печенью перенасыщенной холестерином желчи;
- 2) преципитация микрокристаллов холестерина, вызванная одним или несколькими факторами нуклеации;

3) рост и накопление кристаллов в макроскопически заметные камни (рис. 1).

Наибольшее значение имеют процессы, происходящие в ЖП, а на конечном этапе – желчный стаз. Застой в ЖП приводит к преципитации холестериновых кристаллов, их накоплению и последующему формированию камней.

Преципитат состоит из кристаллов холестерина, гранул билирубината кальция, а иногда и небольшого количества кристаллов карбоната кальция, фосфата кальция или ионов кальциевых солей жирных кислот. Это нередко дает картину «осадка» желчи при *ультразвуковом исследовании (УЗИ)*. В большинстве случаев сгустки желчи (сладж) самостоятельно исчезают. Однако предположительно у 15% людей они приводят к формированию желчных камней.

Нарушенное опорожнение ЖП – неотъемлемая часть формирования и начального роста желчных камней, так как в случае нормальной эвакуации желчи микрокристаллы холестерина и мелкие камни свободно из него эвакуируются.

2.1. Расстройства опорожнения желчного пузыря и образование желчных камней

Нарушение опорожнения ЖП при определенных состояниях связано с повышенным риском развития *желчнокаменной болезни – ЖКБ* (см. таблицу).

ЖКБ чаще встречается у женщин, чем у мужчин, особенно у неоднократно рожавших. Беремен-

Состояния, сочетающиеся с повышенной частотой образования желчных камней и нарушением опорожнения желчного пузыря

Холестероз желчного пузыря
Беременность
Длительное голодание и парентеральное питание
Соматостатинома и терапевтическое применение аналогов соматостатина
Ожирение
Стволовая ваготомия
Сахарный диабет (гипогликемия, нейропатия)
Серповидно-клеточная гемоглобинопатия
Повреждения спинного мозга
Целиакия (?)

ность, использование гормональных контрацептивов и прием прогестерона нарушают биохимические свойства желчи, уменьшают внутрипеченочную циркуляцию желчных кислот и опорожнение ЖП.

Во время беременности объем ЖП увеличивается, а сокращения становятся более редкими. Прием прогестерона нарушает опорожнение ЖП. Сладж в ЖП может появляться во время длительного голодания, у пациентов, находящихся на парентеральном питании, у беременных, а также при использовании лекарственных препаратов, которые осаждаются в концентрированной пузырной желчи (цефтриаксон). Сгустки можно определить с помощью ультразвука (низкоамплитудные эхосигналы, не имеющие акустической тени, как зрелые желчные камни). Эзогенным веществом являются холестериновые камни, которые окружены муцином.

Атония желчного пузыря. Основой формирования сгустков желчи является нарушение моторики или механическая обструкция ЖП. Это приводит к субклиническим воспалительным изменениям, вызывающим избыточную продукцию слизи – матрицы, на которой кристаллы холестерина образуют ядро.

Кроме того, воспалительный процесс может привести к высвобождению гидролитических ферментов, которые вызывают деконъюгацию билирубина.

В результате образуются преципитаты билирубината кальция. В свою очередь, это может приводить к расщеплению жирных кислот, образующих кальциевые соли ненасыщенных кислот (пальмитаты и стеараты) из лецитина. Стаз нарушает выделение желчи из ЖП, способствует формированию сладжа и осаждению твердых веществ.

У больных после ваготомии повышается частота формирования желчных камней и застоя желчи в ЖП. Холинергическая вагусная иннервация ЖП играет решающую роль в цефалическую фазу опорожнения и обеспечивают влияние ХЦК на ЖП. Поражение гладкой мускулатуры характерно для ЖП и развивается рано, еще до появления микрокристаллов и камней.

В исследованиях *in vivo* выявляют застой желчи в ЖП и некоторое повышенное сопротивление току в пузырном протоке. Последнее, возможно, вторично и возникает вследствие частичной обструкции пузырного протока скоплением кристаллов холестерина и слизи. Увеличение размеров желчного пузыря у таких больных можно сравнить с расширением сердца при сердечной недостаточности.

3. Значение сфинктера Одди при болезнях желчных путей и поджелудочной железы

3.1. Анатомия сфинктера Одди

Сфинктер Одди – мышечная структура, регулирующая давление в дистальной части общего желчного и панкреатического протоков в месте их выхода в нисходящую часть двенадцатиперстной кишки.

В большинстве случаев сфинктер Одди имеет Y-образную форму: дистальный конец общего желчного протока (*sphincter ductus choledochi*) образует одну ветвь, а дистальный сегмент панкреатического протока (*sphincter ductus pancreatici*) – другую. Манометрические исследования [18] показали, что сфинктер Одди способен поддерживать постоянное давление, в том числе независимо – в своем панкреатическом сегменте (рис. 2).

3.2. Физиология сфинктера Одди

Сфинктер Одди отвечает за поддержание градиента давления в системах общего желчного и панкреатического протоков (около 10 и 15 мм рт. ст. соответственно).

В зоне сфинктера наблюдается два типа моторной активности: базальное давление и фазовая сократительная активность [7]. Базальное давление сфинктера Одди – наиболее важный компонент активности сфинктера. В первую очередь оно отвечает за регуляцию оттока секрета из желчных и панкреатических протоков. При длительных манометрических исследованиях было обнаружено, что базальное давление подвержено медленным колебаниям.

Фазовые сокращения сфинктера Одди накладываются на базальное давление. Они возникают с частотой около 4 в минуту и, как правило, перемещаются от проксимальных отделов к дистальным (антеградно). Быстрые фазовые сокращения сфинктера Одди наблюдались при прохождении через двенадцатиперстную кишку третьей фазы миоэлектрического двигательного комплекса [21].

Фазовые сокращения сфинктера Одди, возможно, необходимы для того чтобы периодически выбрасывать из зоны сфинктера накапливающийся в нем «мусор». Сфинктер Одди представляет собой адаптивный механизм для поддержания оптимального давления перфузии в общем желчном и панкреатическом протоках. Когда скорость потока увеличивается во время еды, базальное давление в сфинктере Одди понижается, увеличивая отток секретов.

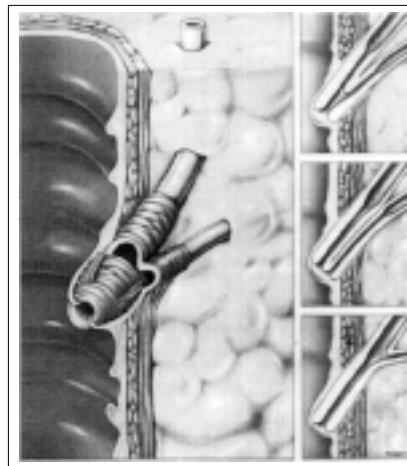


Рис. 2. Варианты строения сфинктера Одди

3.3. Значение гипертонии сфинктера Одди

Гипертония сфинктера Одди (ГСО) может иметь серьезные последствия для функции панкреатобилиарной системы. Например, у 60% больных с частичной билиарной обструкцией имеется патологически повышенное базальное давление сфинктера Одди в области общего желчного протока, тогда как у 77% больных с острым рецидивирующим панкреатитом базальное давление повышено исключительно в сегменте панкреатического протока.

Результаты недавних исследований показали, что для подтверждения диагноза ГСО могут быть необходимы селективное канюлирование и манометрия желчного или панкреатического сегмента.

3.4. Подозрение на гипертоническое расстройство сфинктера Одди: классификация

ГСО как панкреатической, так и билиарной системы условно разделяется на три группы по клинической картине (в соответствии с наличием «типичной» абдоминальной боли) и объективным признакам [11].

Гипертонические расстройства сфинктера Одди в желчном сегменте:

– 1-й тип билиарной дисфункции сфинктера Одди (*определенный*); это больные с типичной билиарной болью, у которых определяется расширенный желчный проток (> 12 мм) или нарушение оттока желчи – время выделения контраста при *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии* (ЭРХПГ) > 45 мин, а также отклонения показателей функциональных проб печени (более чем двукратное повышение активности щелочной фосфатазы или аминотрансфераз при двух и более исследованиях);

– 2-й тип билиарной дисфункции сфинктера Одди (*предположительный*); больные имеют типичные

боли, а также один или два критерия типа 1;

– 3-й тип билиарной дисфункции сфинктера Одди (*возможный*); больные имеют только типичные боли без каких-либо объективных данных, свидетельствующих о имеющихся нарушениях.

Нарушения функции панкреатического сегмента сфинктера Одди. Гипертонические расстройства сфинктера Одди в панкреатическом сегменте также разделяются на три типа:

– 1-й тип панкреатической дисфункции сфинктера Одди (*определенный*); к этой группе относятся больные с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом и/или типичными панкреатическими болями при повышении активности амилазы/липазы в 2 раза выше нормы (двукратно или более), расширенным протоком поджелудочной железы (> 5 мм) и увеличенным временем поступления секрета по панкреатическому протоку (> 10 мин);

– 2-й тип панкреатической дисфункции сфинктера Одди (*предположительный*); больные имеют типичные панкреатические боли и один или два критерия типа 1;

– 3-й тип панкреатической дисфункции сфинктера Одди (*возможный*); больные жалуются на панкреатические боли, но не имеют каких-либо расстройств, подтвержденных объективно (*вирзунгодискинезия*) [2].

Пациенты с 1-м типом функциональных расстройств сфинктера Одди имеют структурные нарушения самого сфинктера или зоны фатерова соска (например, склероз); у больных со 2-м и 3-м типами выражены и так называемые функциональные нарушения сфинктера Одди [9, 11].

3.5. Диагностика дисфункции сфинктера Одди в клинической практике

Обследование пациентов, страдающих заболеваниями поджелудочной железы или желчевыво-

дящих путей, при подозрении на дисфункцию сфинктера Одди проводится с использованием биохимических и провокационных тестов, сцинтиграфии, УЗИ, манометрии по приведенной классификации.

Провокационные тесты Деброя и Нарди. ГСО – это клинический синдром, вызванный временным спазмом сфинктера Одди. Спазм может также захватывать панкреатический проток, что может быть причиной идиопатического рецидивирующего панкреатита. У больных, перенесших холецистэктомию и имеющих характерные симптомы, может быть поставлен предположительный диагноз ГСО, однако для его подтверждения требуются положительные результаты провокационных тестов.

Для диагностики дискинетических расстройств панкреатобилиарной системы P.C. Debray и соавт. [6] предложили вводить больному морфин и холеретик, а G.L. Nardi и соавт. [16] позже использовали морфин и неостигмин. Полезность этих методик подвергалась критике [23], поскольку они не отличаются высокой воспроизводимостью и достаточно высоким уровнем ложноположительных результатов. Кроме того, эти тесты основаны на субъективных ощущениях больных – появлении типичных болей после стимуляции.

Многие пытались сделать провокационные тесты более объективными. Морфинхолеретиковый тест использовали в сочетании с определением активности сывороточных аминотрансфераз. Результат такого теста считается положительным, если спустя несколько часов после инъекции значительно повышается активность аминотрансфераз и/или амилазы [12].

Сцинтиграфия, совмещенная с тестом Деброя. V. Varro и соавт. [25] визуализировали желчные протоки с помощью ^{99m}Tc-HIDA и показали, что у дебрейположительных больных отток секрета на уровне сфинктера Одди прекращается одновременно с появлением боли. Амилнитрит и ХЦК-8 пере-

вешивают сокращение сфинктера Одди под действием морфина. При этом наступает облегчение или полное исчезновение боли.

Компьютерная скинтиграфия печени и жечевыводящих путей, совмещенная с тестом Нарди. При использовании теста Нарди спазм сфинктера вызывается введением неостигмина и морфина [15]. Характерная для обструкции форма кривой «время–активность» при регистрации над общим желчным протоком и выраженное снижение радиоизотопной активности после введения нитроглицерина доказывают наличие ГСО. Компьютерная скинтиграфия, совмещенная с неостигминморфиновой провокационной пробой и введением нитроглицерина, рекомендуется как неинвазивная процедура для оценки спастической дисфункции сфинктера Одди, особенно при невозможности выполнения эндоскопической манометрии.

Ультразвуковое исследование после приема жирной пищи. После приема жирной пищи нормальное расслабление сфинктера Одди должно приводить к увеличению оттока желчи в двенадцатиперстную кишку вследствие выделения ХЦК. При этом диаметр общего желчного протока должен уменьшаться.

Увеличение диаметра общего желчного протока после приема жирной пищи отражает нарушения оттока желчи, что может свидетельствовать о наличии ГСО [4]. Увеличение диаметра панкреатического протока после стимуляции секретинном или во время теста Нарди может говорить о гипертензии панкреатического сегмента сфинктера Одди.

Эндоскопическая манометрия. Манометрия сфинктера Одди может служить «золотым» стандартом диагностики двигательных его расстройств [20]. Результаты манометрического исследования сфинктера Одди считают патологическими при базальном давлении сфинктера Одди выше 30–40 мм рт. ст. как для желчного, так и для панкреатического его сегмента. Из больных,

у которых на основании клинических данных была установлена дискинезия сфинктера Одди, 78% имели по крайней мере одно из следующих нарушений:

- 1) высокочастотные фазовые сокращения или тахиоддию;
- 2) преходящие эпизоды повышения базального давления сфинктера Одди;
- 3) избыточные ретроградные сокращения;
- 4) парадоксальный ответ сфинктера Одди на ХЦК.

Эти нарушения можно считать самостоятельными расстройствами или различными проявлениями одного и того же функционального нарушения сфинктера Одди, обычно называемого ГСО. Последняя точка зрения подтверждается тем фактом, что боль, возникающая в результате спазма и растяжения протока при повышении базального давления в сфинктере Одди, является общей характеристикой всех этих нарушений. Критерии диагноза ГСО включают [15]:

- 1) свободное отделение желчи в безболевные периоды;
- 2) типичные билиарные боли и повышение активности аминотрансфераз и/или амилазы, вызванные морфином, фентанилом или кодеином;
- 3) положительные результаты УЗИ-теста при приеме жирной пищи, введении ХЦК или секретина;
- 4) функциональный спазм, вызванный морфином, который выявляется при компьютерной скинтиграфии печени и жечевыводящих путей; повышенное базальное давление в сфинктере Одди и фазовая волновая активность во время провокационных проб, выявляемая с помощью эндоскопической или интраоперационной манометрии;
- 5) расстройства, выявляемые при манометрии сфинктера Одди.

3.6. Дискинезия сфинктера Одди 1-го типа

У многих больных, у которых установлен 1-й тип дисфункции билиарного сегмента сфинктера Од-

ди, эндоскопическая сфинктеротомия оказалась успешной процедурой и существенно улучшила клинические и биохимические показатели [19]. Тот факт, что некоторые больные этой группы при нормальном давлении в сфинктере Одди тем не менее получили эффект от эндоскопической сфинктеротомии, показывает, что манометрия сфинктера Одди не имеет 100% прогностической значимости.

У 55% больных 2-го типа при манометрии сфинктера Одди выявлены отклонения.

Результаты эндоскопической сфинктеротомии показали, что манометрия сфинктера Одди обладает специфичностью 76% и чувствительностью 91% при диагностике ГСО для второй группы пациентов [8].

В третьей группе (3-й тип) только у 15–20% пациентов выявлены отклонения при манометрии сфинктера Одди [5,9]. Выдвигалась точка зрения, что разнообразные первичные моторные нарушения могут влиять на функцию сфинктера Одди и вызывать клиническую картину билиарной колики и/или частичной непроходимости жечевыводящих путей.

Дискинезия панкреатического сегмента сфинктера Одди наблюдалась у 92% больных первой группы и 58% больных второй группы, страдавших от панкреатических болей [9]. При этом у 15 из 18 больных с повышенным давлением в панкреатическом сегменте сфинктера Одди наблюдался стойкий эффект от эндоскопической или оперативной сфинктеропластики [24]. В то же время стихание клинической симптоматики после сфинктеротомии наступило лишь у 4 из 12 больных рецидивирующим панкреатитом с нормальным давлением в сфинктере Одди ($p < 0,05$).

Таким образом, можно сделать вывод, что пациентам с хроническим панкреатитом, имеющим повышенное базальное давление в сфинктере Одди, показана эндоскопическая сфинктеротомия.

В то же время значение ГСО в клинической картине и патогенезе

панкреатобилиарных расстройств требует дальнейшего изучения. Частота стеноза сфинктера Одди намного выше при 1-м типе, чем при 3-м. У таких больных папиллотомия почти всегда приносит облегчение. При функциональных расстройствах (типы 2-й и 3-й), выявленных с помощью биохимических проб и/или провокационных тестов вне зависимости от морфологических изменений, более оправданно медикаментозное лечение.

4. Лечение

4.1. Нехирургическое лечение желчнокаменной болезни

Два десятилетия назад была обнаружена причина перенасыщения желчи: избыток холестерина по отношению к растворенным веществам, желчным солям и лецитину. Было показано, что естественная желчная кислота – хенодеоксихолевая растворяет холестериновые желчные камни. К сожалению, эта кислота может вызывать диарею и нарушение функции печени. В связи с этим хенодеоксихолевая кислота была заменена на свой эпимер – урсодеоксихолевую кислоту (УДХК).

Метаанализ клинических исследований показал, что лечение УДХК не сопровождалось побочными эффектами и было эффективнее, чем терапия хенодеоксихолевой кислотой. Комбинированное применение обеих кислот может быть еще более эффективным.

При пероральном приеме желчных кислот в соответствующих дозах может возникать вопрос, почему холестериновые желчные камни не растворяются по мере того, как желчь становится ненасыщенной холестерином. Это может быть связано с тем, что прием внутрь желчных кислот уменьшает опорожнение ЖП и может также снижать его наполнение.

Снижение тонуса ЖП, увеличение его объема между приемами

пищи и нарушение опорожнения в сочетании с перегрузкой желчными солями вызывает застой желчи, усоряя поздний этап формирования камней. Более того, увеличенный ЖП может препятствовать адекватному смешиванию находящейся в нем желчи со свежесекретированной ненасыщенной желчью у больных, получающих желчные кислоты для растворения камней.

Для лечения ЖКБ может использоваться также экстракорпоральная литотрипсия в сочетании с адьювантной терапией желчными кислотами. После успешной литотрипсии фрагменты конкрементов размером менее 3–5 мм изгоняются из ЖП. У большинства пациентов с камнями в ЖП существенно нарушается сократительная функция, которая может еще более усиливаться на фоне адьювантной терапии желчными кислотами.

Усиление моторики ЖП должно способствовать изгнанию желчного сладжа и фрагментов камней, что может достигаться использованием прокинетических средств (цизаприд, домперидон, макролиды) в сочетании со спазмолитиками (дротаверин). Эти препараты могут оказаться эффективными в регуляции функции сфинктера Одди и энтерогапатической циркуляции желчных солей, улучшая таким образом состав липидов в печеночной желчи.

4.2. Медикаментозное лечение гипертонических расстройств сфинктера Одди

Применение провокационных проб показывает, что основная проблема заключается в повышенной чувствительности стенки панкреатического и желчного протоков к изменениям объема и давления, предположительно из-за пониженной растяжимости стенки желчного протока или нарушений регуляции. Поскольку триггерная зона возникновения боли находится в области сфинктера Одди и протоковой системе, лечебная так-

тика при болевых приступах длительное время сводилась к мерам по декомпрессии сфинктера Одди.

Поскольку боль провоцируется приемом жирной пищи, больным целесообразно назначать соответствующую диету. По сообщению A. Lasson [14], у половины из 33 пациентов с ГСО облегчалось клиническая симптоматика, а у 3 симптомы исчезли вообще после перехода на диету.

Глицерилтринитрат и амилнитрит показали себя как эффективные препараты при тяжелых приступах боли, возможно, за счет увеличения концентрации цАМФ и цГМФ в гладкомышечных клетках сфинктера Одди [1, 14, 25].

Бутилскополаминбромид тормозит фазовые сокращения при внутривенном введении, не влияя на уровень базального давления [22]. Дротаверин хлорид (но-шпа), аналог папаверина, расслабляет гладкомышечные клетки, ингибируя цитоплазматический фермент *фосфодиэстеразу* (ФДЭ) и тем самым увеличивая концентрацию цАМФ. Дротаверин обладает специфичностью к изоферменту IV ФДЭ, что обеспечивает отсутствие кардиотоксического эффекта и существенного влияния на агрегацию тромбоцитов.

В ходе провокационных тестов дротаверин (80 мг *per os* сразу после инъекции морфина и через 2 ч) предотвращал повышение активности ферментов и возникновение болевого приступа у 2 пациентов из 7 с дискинезией желчного [2] и панкреатического [1] сегментов сфинктера Одди. Облегчение боли и релаксация сфинктера наблюдались у 3 больных. Слепое плацебо-контролируемое исследование показало стойкий эффект дротаверина при дискинезии сфинктера Одди [17].

Тербуталин, β_2 -агонист, который, как и аминофиллин, увеличивает уровень цАМФ в гладкомышечных клетках сфинктера, вызывает его расслабление [25]. Антагонисты кальция также испытывались в терапии ГСО. Выбор

правильной дозы оказался очень важен, так при назначении 10 мг нифедипина не было эффекта вообще, а после приема 20 мг сильно снижалось базальное давление в сфинктере Одди у больных с билиарной дискинезией.

Пинаверия бромид, новый блокатор кальциевых каналов, также облегчает спазмы при дискинезии сфинктера Одди.

Интересно, что релаксирующим действием на сфинктер Одди обладают некоторые психотропные препараты. Так, некоторые исследователи рекомендуют использовать для лечения ГСО хлорпромазин, антагонист кальмодулина, который вызывает выраженное спазмолитическое действие на гладкие мышцы [24].

ХЦК и церулин позволяют преодолеть даже спастический эффект

морфина и могут использоваться для купирования боли при ГСО [25]. Поскольку инъекция больших доз ХЦК и церулина может вызвать парадоксальный ответ сфинктера Одди при его дисфункции, назначать эти пептиды следует осторожно.

Тем не менее при медленном введении ХЦК вызывал расслабление сфинктера у таких пациентов [25]. Группе больных с ГСО назначали ХЦК-8 (перед каждым приемом пищи по 2 капли в нос раствора, содержавшего 1 мг/мл ХЦК-8) и наблюдали значительное облегчение симптомов в течение 3 мес. Описанные препараты одновременно расслабляют сокращенный сфинктер Одди и тормозят его сокращение при гиперчувствительности сфинктера Одди.

Итак, для терапии важно, что

длительное назначение этих препаратов (за 30 мин перед основными приемами пищи) может предотвращать развитие стеноза сфинктера Одди. Пациенты с ГСО должны избегать употребления таких лекарств, как кодеин и другие подобные препараты, обладающие сократительным действием на сфинктер Одди. Если медикаментозная терапия не приводит к облегчению симптомов ГСО, при согласии пациента может применяться эндоскопическая или хирургическая сфинктеротомия. Эти процедуры должны применяться осторожно, поскольку облегчение они приносят только пациентам с повышенным базальным давлением в сфинктере Одди (тип 1–2-й). Больные с ГСО 3-го типа, как было показано, не получают облегчения от этих процедур.

Список литературы

1. Bar-Meir S., Halpern Z., Bardan E. Nitrate therapy in a patient with papillary dysfunction // Amer. J. Gastroenterology. – 1983. – Vol. 78. – P. 94–95.
2. Berger Z., Pap A., Varro V. Wirsungodyskinesia an isolated functional disorder of transpapillary pancreatic juice flow (in Hungarian) // Magy. Belov. Arch. – 1980. – № 7, suppl. – P. 93. (Abstr.)
3. Bolondi L., Gaiani S., Gullo L., Labo G. Secretin administration induces a dilatation of the main pancreatic duct // Dig. Dis. Sci. – 1984. – V. 29. – P. 802–808.
4. Darweesh R.M.A., Dodds W.J., Hogan W.J. et al. Efficacy of quantitative hepatobiliary scintigraphy and fatty meal sonography for evaluating patients with suspected partial common bile duct obstruction // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 94. – P. 779–786.
5. Dean R.S., Geenen J.E., Stewart E.T. et al. Sphincter-of-Oddi (SO) manometry and ultrasound (US) fatty meal test in patients with suspected SO dyskinesia; a comparison of test results // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 100. – P. A314.
6. Debray P.C., Hardouin J.R., Fablet J. Le test «cholérétique-morphine». Son enteret dans les affections des voies biliaires et dans les migraines // Gastroenterologia. – 1962. – Vol. 97. – P. 137–148.
7. Geenen J.E., Hogan W.J., Dodds W.J. et al. Intraluminal pressure recording from the human sphincter of Oddi // Gastroenterology. – 1980. – Vol. 78. – P. 317–324.
8. Geenen J.E., Hogan W.J., Dodds W.J. et al. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction // New Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 320. – P. 82–87.
9. Herman S., Troiano F.F., Hawes R.H. et

- al. Frequency of abnormal sphincter-of-Oddi manometry compared with clinical suspicion of sphincter-of-Oddi dysfunction // Amer. J. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 86. – P. 586–590.
10. Hogan W.J. Sphincter-of-Oddi; Physiology and pathophysiology // Regulatory Peptide Letter. – 1991. – Vol. 111. – P. 23–28.
11. Hogan W.J., Geenen J.E. Biliary dyskinesia // Endoscopy. – 1988. – Vol. 20. – P. 179–183.
12. Holtzer J.D., Hulst S.G.T.H. Confirmation of postcholecystectomy biliary dyskinesia by elevation of serum transaminases (GOT and GPT) after injection of morphine? // Acta Med. Scand. – 1973. – Vol. 194. – P. 221–224.
13. Ingmarsson I., Liedberg G., Persson C. Effect of a netaasrenoceptor-stimulating compound (terbutaline) on common bile duct pressure in man // Acta Chir. Scand. – 1972. – Vol. 138. – P. 827–829.
14. Lasso A. The postcholecystectomy syndrome: diagnostic and therapeutic strategy // Scand. J. Gastroenterology. – 1987. – Vol. 22. – P. 897–902.
15. Lonovics J., Velosy B., Madasy L. Sphincter of Oddi dyskinesia // The papilla of Vater/ T. Zagoni (ed.) – Budapest: Melania, 1995. – P. 125–163.
16. Nardi G.L., Acosta J.M. Papillitis as a cause of pancreatitis and abdominal pain: role of evocative test, operative pancreatography and histologic evaluation // Ann. Surg. – 1966. – Vol. 164. – P. 611–621.
17. Pap A., Topa L., Balgha V. et al. Drotaverine antagonizes spasm of Oddi's sphincter provoked by morphine in man // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112, suppl. 4. – P. A519.
18. Raddawi L.I., Geenen J.E., Hogan W.J. et al. Pressure measurements from

- biliary and pancreatic segments of sphincter of Oddi: comparison between patients with functional abdominal pain, biliary or pancreatic disease // Dig. Dis. Sci. – 1991. – Vol. 36. – P. 71–74.
19. Rolny R., Geenen J.E., Hogan W.J., Venu R.R. Clinical features, manometric findings and endoscopic therapy results in Group I patients with sphincter-of-Oddi dysfunction // Gastrointestinal Endoscopy. – 1991. – Vol. 37. – P. 252.
20. Toouli J. Biliary tract motor dysfunction // Bailliere's Clinical Gastroenterology / J. Dent (guest ed.). – London: Bailliere Tindall, – 1991. – P. 409–430.
21. Torsoli A., Corazziari E., Habib F.I. et al. Frequencies and cyclic pattern of the human sphincter-of-Oddi phasic activity // Gut. – 1986. – Vol. 27. – P. 363–369.
22. Staritz M. Pharmacology of the sphincter of Oddi // Endoscopy. – 1988. – Vol. 20, suppl. – P. 171–174.
23. Steinberg W.M., Salvato R.F., Toskes P.R. The morphine-prostigmin provocative test – Is it useful for making clinical decisions? // Gastroenterology. – 1980. – Vol. 78. – P. 728–731.
24. Stone J.E., Hogan W.J., Geenen J.E. et al. Acute recurrent pancreatitis: The role of sphincter-of-Oddi (SO) manometry in predicting long-term benefit of therapy // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 94. – P. A446.
25. Varro V., Dobronte Z., Hajnal F. et al. The diagnosis of hypertonic Oddi's sphincter dyskinesia // Amer. J. Gastroenterol. – 1983. – Vol. 28. – P. 736–739.
26. Velosy B., Jakab I., Madacsy L. et al. Comparison of the effect of nitroglycerine, aminophylline and papaverine on the prostigmine-morphine-induced sphincter of Oddi spasm // Z. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 30. – P. 307. (Abstr.)

Препарат Одестон

УДК 616.361-008.6

Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение

А.В. Калинин

(Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва)

В настоящее время среди функциональных расстройств билиарного тракта принято выделять *дисфункцию желчного пузыря* и *дисфункцию сфинктера Одди*. Диагноз дискинезии желчных путей устанавливается при наличии клинических симптомов, связанных с нарушением функции желчного пузыря, при которых не удается выявить структурные изменения желчных путей. В ходе динамического наблюдения необходима периодическая ревизия диагноза для исключения органических заболеваний.

Ключевые слова: функциональные расстройства билиарного тракта, дисфункция, желчный пузырь, сфинктер Одди.

Введение

Координированная деятельность *желчного пузыря* (ЖП) и сфинктера Одди регулирует ток желчи от печени по желчному тракту в двенадцатиперстную кишку. Сфинктер Одди играет также важную роль в регуляции поступления в кишку панкреатического секрета.

Благодаря действию дополнительных факторов обеспечиваются уровень продукции печеночной желчи, панкреатической секреции и двигательная активность *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Расстройство функции любого из этих компонентов может обусловить возникновение приступов боли в верхних отделах живота, кратковременный подъем активности печеночных ферментов, расширение общего желчного протока, повышение активности панкреатических ферментов или эпизоды панкреатита.

Причины таких нарушений могут быть как структурными, напри-

мер, стеноз пузырного протока или сфинктера Одди, так и функциональными. Развитию дисфункции билиарного тракта способствует особенность нейроэндокринной регуляции объединенной деятельности ЖП и сфинктера Одди. Желчь выходит в кишку при активном сокращении стенок ЖП и одновременном расслаблении сфинктера Одди.

Холецистокинин (ХЦК) – основной гормональный регулятор, вызывающий расслабление сфинктера Одди и одновременно сокращение ЖП. Нарушение его выработки или снижение рецепторной чувствительности может дискоординировать поступление желчи в двенадцатиперстную кишку.

Диагностика функциональных расстройств желчных путей – достаточно трудная задача, поскольку клинические симптомы неспецифичны. Даже объективно диагностируемые структурные изменения очень часто не коррелируют по времени с

проявлением клинических симптомов. В то же время методы диагностики не отличаются надежностью.

Диагноз дисфункции желчных путей устанавливается при наличии клинических симптомов, возможно, связанных с *дискинезией желчного пузыря* и *сфинктера Одди*, при которых не удается выявить структурные изменения в билиарном тракте. В ходе динамического наблюдения необходима периодическая ревизия диагноза для исключения органических заболеваний.

В настоящее время в соответствии со II Римским консенсусом (1999) среди функциональных расстройств билиарного тракта принято выделять *E1-дисфункцию желчного пузыря* и *E2-дисфункцию сфинктера Одди*.

1. Дисфункция желчного пузыря

ЖП – часть желчевыводительной системы (рис. 1), неболь-

шой полый орган, служащий для накопления желчи в межпищеварительный период, ее концентрации и выделения во время приема пищи и пищеварения.

1.1. Определение

Дисфункция желчного пузыря (ДЖП) – это расстройство его сократимости. Оно документируется нарушением опорожнения ЖП и проявляется болью билиарного типа. Нельзя исключать и другие нарушения моторики, в частности нарушения наполнения ЖП или его гиперчувствительности. Однако существующие методы исследования не позволяют их обнаружить.

Причиной ДЖП могут явиться не только функциональные расстройства, но и сужение пузырного протока, мышечная гипертрофия и хронические воспалительные заболевания ЖП (вторичная дисфункция).

1.2. Эпидемиология

Распространенность ДЖП мало изучена. Считается, что дискинезия чаще встречается у женщин.

По данным Римской группы по изучению этиологии и предупреждению холелитиаза, частота желчной колики при скрининговых об-

следованиях населения, у которых, по данным *ультразвукового исследования* (УЗИ), была исключена желчнокаменная болезнь, составила 7,6% у мужчин и 20,7% у женщин [12]. Однако в другом скрининговом исследовании лиц без желчных камней было показано, что боли билиарного типа обнаруживаются только в 2,4% случаев [6].

1.3. Этиология и патогенез

Этиология ДЖП неизвестна. Механизм возникновения билиарной боли в случае, когда сокращение ЖП при увеличенном сопротивлении прохождению желчи в пузырном протоке не приводит к его опорожнению, легко объяснить. Труднее объяснить механизм возникновения боли, когда опорожнение ЖП затруднено в результате нарушенной мышечной сократимости и не создается избыточного давления в нем и в протоках.

Результаты исследований, в которых оценивали наполнение ЖП, показали, что у некоторых пациентов билиарная боль возникала при его растяжении до объема, не вызывавшего боль у здоровых добровольцев.

Таким образом, механизм возникновения боли при различных функциональных заболеваниях ЖКТ является единым и связан с на-

рушением моторики и снижением порога чувствительности к ноцицептивным стимулам [10].

1.4. Диагностика

При диагностике ДЖП, согласно II Римскому консенсусу (1999), рекомендуется придерживаться следующих диагностических критериев.

Повторяющиеся эпизоды умеренной или тяжелой боли, локализованной в эпигастрии или правом подреберье и продолжающиеся 30 мин и более по крайней мере в течение 12 мес (боль определяется как умеренная, когда она нарушает ежедневную деятельность пациента, и как тяжелая, когда требует незамедлительной медицинской консультации или медикаментозного купирования).

Кроме того, боль может сочетаться с одним или более следующих признаков:

- а) тошнота, рвота;*
- б) иррадиация боли в спину или правую лопатку;*
- в) возникновение боли после приема пищи;*
- г) возникновение боли в ночное время.*

Могут нарушаться функция ЖП и отсутствовать структурные нарушения, объясняющие данные симптомы.

При клинических билиарных симптомах необходимо провести УЗИ билиарного тракта, выполнить печеночные пробы, определить активность панкреатических ферментов. Если результаты исследований в пределах нормы, то выполняются эзофагогастродуоденоскопия, а по показаниям – ретроградная холангиопанкреатография и эндоскопическая ультрасонография.

Для оценки функции ЖП проводят рентгеноконтрастную холецистографию или холесцинтиграфию с ^{99m}Tc. Наиболее адекватной пробой для определения сократительной функции ЖП является тест с ХЦК (рис. 2). Исследование с ХЦК может служить провокационным тестом. Появление боли, характер-

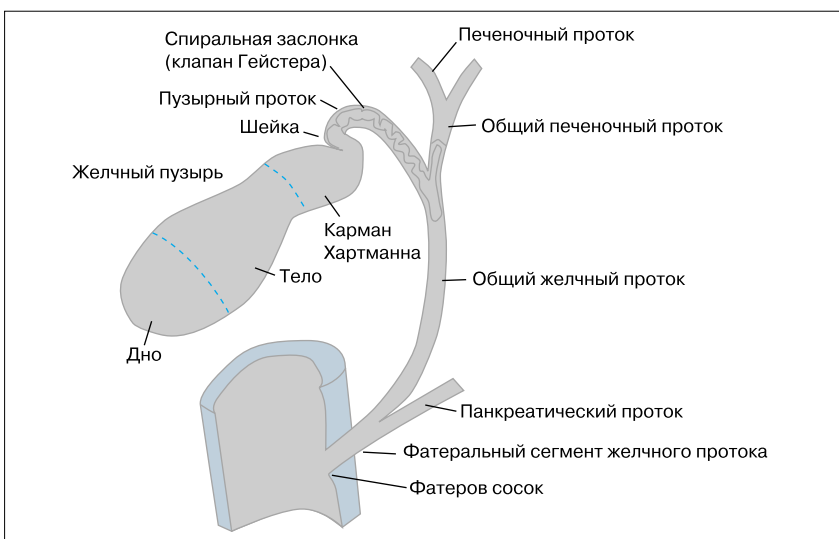


Рис. 1. Желчевыводящие пути

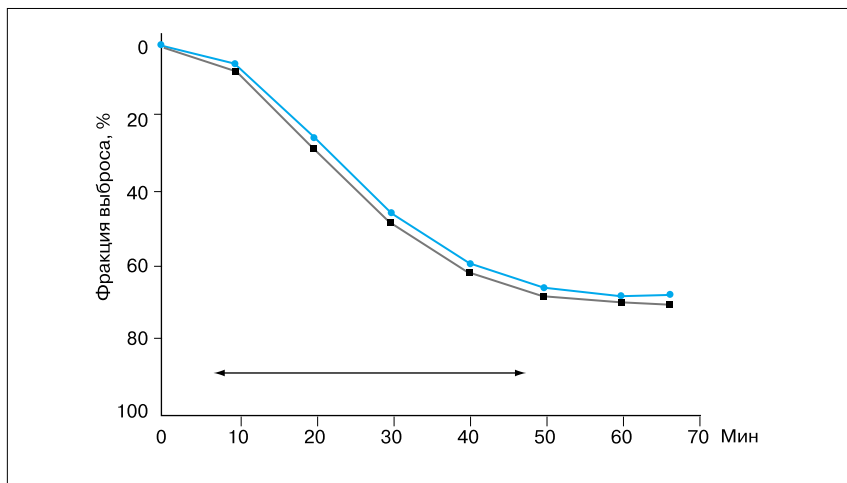


Рис. 2. Сравнение эффектов 45-минутной инфузии холецистокинина у 20 добровольцев в двух повторных исследованиях. Величина фракции выброса в первом исследовании обозначена кружками, во втором – квадратами. Стрелка показывает продолжительность инфузии холецистокинина. Отмечается высокая воспроизводимость фракции выброса желчного пузыря (По L. Yip, A.G. Wycherly, A.D. Morphet et al. // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 101. – P. 786)

ной для больного после введения ХЦК, подтверждает диагноз ДЖП.

Е. Corazzari и соавт. [10] предложили следующий алгоритм обследования больных с подозрением на дисфункцию ЖП (рис. 3).

Авторы дают следующие комментарии к алгоритму диагностики.

1. Симптомы, которые можно связать с нарушением функции ЖП, должны быть оценены ультразвуковым методом, проведены эзофагогастродуоденоскопия, печеночные пробы и определена активность панкреатических ферментов. При выявлении патологии назначаются соответствующие исследования и лечение.

2. При отсутствии отклонений, выявляемых с использованием перечисленных методов, выполняется холесцинтиграфия, желательно на фоне введения ХЦК.

3. Если опорожнение ЖП составляет менее 40%, то вероятен диагноз ДЖП. В этом случае холецистэктомия является наиболее подходящим методом лечения.

4. Если опорожнение ЖП нормальное (более 40%), проводятся эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и микроскопическое исследование желчи на наличие микрокристаллов моногидрата холестерина и

билирубината кальция. Дуоденальное содержимое может быть получено при дуоденальном зондировании, во время эндоскопии или ЭРХПГ. Там, где это доступно, для исключения холелитиаза следует провести магнитно-резонансную холангиографию и эндоскопическую ультрасонографию.

5. При отсутствии камней и другой патологии в общем желчном протоке выполняется манометрия сфинктера Одди. При доказанной дисфункции сфинктера Одди назначается соответствующая терапия или ставится вопрос о сфинктеротомии.

Следует отметить, что инвазивные исследования не должны проводиться пациентам с редкими эпизодами болей, которые не сопровождаются повышением активности аминотрансфераз и биохимическими признаками холестаза.

1.5. Лечение больных с дисфункцией желчного пузыря

Больным с ДЖП при исключении калькулеза ЖП назначают диету с достаточным количеством желчегонных продуктов. Рекомендуется употреблять больше растительного масла (1–2 столовых лож-

ки 3–4 раза в день), сметану, сливки, яйца (1–2 в день), фрукты, овощи и другие продукты, способствующие опорожнению кишечника и стимулирующие эвакуацию желчи из ЖП. Принимать пищу следует не менее 5 раз в день, поскольку питание является лучшим стимулятором желчеотделения.

Медикаментозная терапия должна быть направлена на восстановление двигательной функции ЖП до нормальной (прокинетики – мотилиум, цизаприд); при дискинезии сфинктера ЖП – миотропные спазмолитики (но-шпа, дюспаталин, одестон) [3, 24]; при изменении композиции желчных кислот – урсодеоксихолевая кислота [20]; уменьшение воспаления и висцеральной гипералгезии (нестероидные противовоспалительные средства и низкие дозы трициклических антидепрессантов) [19]. Борьба с застоем в ЖП является одновременно профилактикой камнеобразования.

Холецистэктомия сохраняет свою роль в лечении ДЖП [7, 19]. Однако решать вопрос о хирургическом вмешательстве следует очень взвешенно, поскольку нет строгих показаний для холецистэктомии при отсутствии камней в ЖП.

Рекомендуемый тест с ХЦК имеет низкую чувствительность и специфичность в диагностике ДЖП. Кроме того, боли могут быть не связаны с желчными путями, а обусловлены другими заболеваниями, например язвенной болезнью, синдромом раздраженного кишечника.

Необходимо также принимать во внимание возможный эффект плацебо холецистэктомии, поскольку часто наблюдается возвращение беспокоящих пациента симптомов после вначале благоприятного эффекта холецистэктомии. В трети случаев холецистэктомия не дает положительных результатов. По данным У. Лейшнера [2], оперировать больных следует только при классических признаках желчной колики. В этих случаях *постхолецистэктомический синд-*

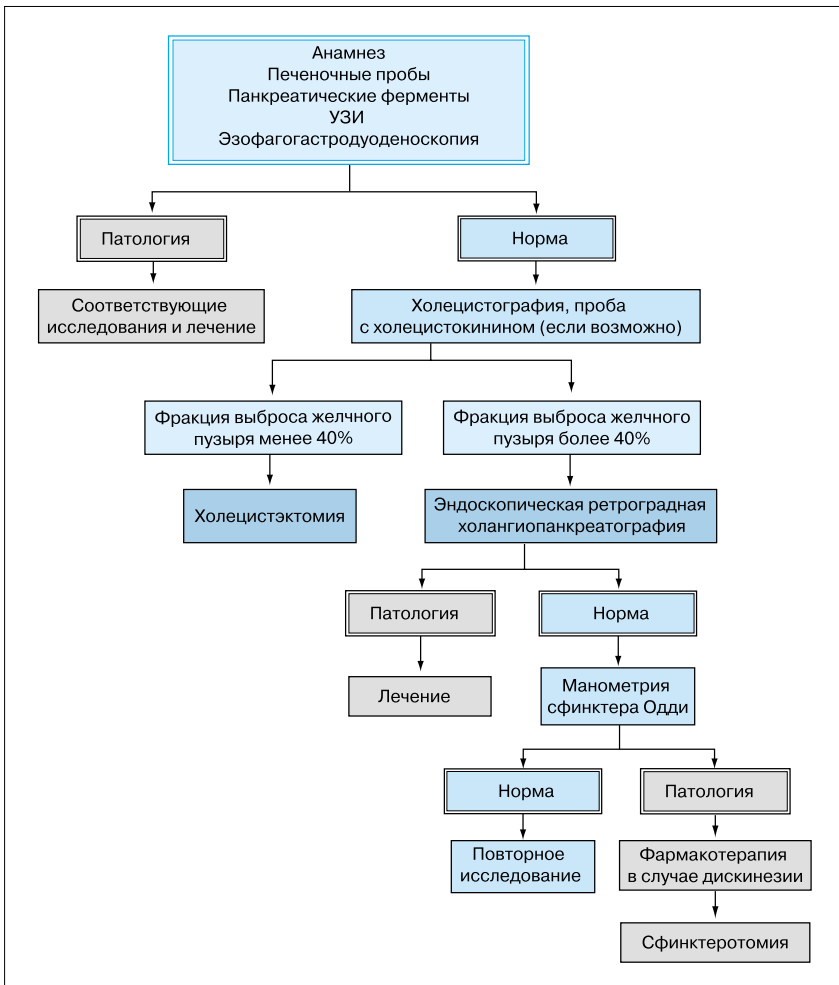


Рис. 3. Алгоритм диагностики пациента с подозрением на дисфункцию желчного пузыря

ром (ПХЦЭС) развивается только у 5% оперированных. Если показанием к операции служат не только желчные колики, но и неспецифические боли, то ПХЦЭС возникает у 20% больных. Болевой синдром сохраняется у 40% больных, перенесших холецистэктомию только в связи с неспецифическими болями в животе.

2. Дисфункция сфинктера Одди

Сфинктер Одди – это фиброзно-мышечный футляр, окружающий конечные участки общего желчного и панкреатического протоков и общий канал в месте их прохождения через стенку двенадцатиперстной кишки. Гладкомышечные волокна сфинктера располагаются как продольно, так и цир-

кулярно (рис. 4). Манометрические исследования показывают, что длина функционально значимой части сфинктера составляет примерно 8–10 мм и может быть меньше, чем его истинная анатомическая длина.

Сфинктер Одди выполняет три основные функции:

- 1) регулирует ток желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку;
- 2) предотвращает рефлюкс содержимого двенадцатиперстной кишки в общий желчный и панкреатический протоки;
- 3) обеспечивает накопление в ЖП печеночной желчи.

Эти функции связаны со способностью сфинктера регулировать градиент давления между системой протоков и двенадцатиперстной кишкой. Координированная сокра-

тительная активность ЖП и сфинктера Одди обеспечивает наполнение ЖП между приемами пищи.

2.1. Определение

Дисфункция сфинктера Одди (ДСО) – термин, используемый, для определения нарушения функции сфинктера Одди.

ДСО характеризуется частичным нарушением проходимости протоков на уровне сфинктера и может иметь как органическую (структурную), так и функциональную (нарушение двигательной активности) природу и клинически проявляется нарушением оттока желчи и панкреатического сока. Термин «дисфункция» не отражает в полной мере сущность имеющихся нарушений и служит источником постоянных споров. Этому способствует трудность разграничения первичного доброкачественного стеноза и функциональной ДСО.

Обычно пациентов с предполагаемой ДСО беспокоят периодически возникающие боли в животе с повышением активности печеночных ферментов или без такового. ДСО также встречается у небольшого числа пациентов с так называемым идиопатическим панкреатитом. В особую группу выделяют больных с ДСО, развившейся после холецистэктомии.

Если возникновение клинических проявлений у пациентов связано с функцией сфинктера Одди, предпочтительно использовать термин «дисфункция сфинктера Одди», а не другие определения, в частности «папиллярный стеноз», «билиарная дискинезия», «постхолецистэктомический синдром» [18].

2.2. Эпидемиология

Распространенность первичной ДСО среди населения в связи с трудностями диагностики неизвестна. Более изучена распространенность ДСО у больных, перенесших холецистэктомию.

Так, Е.А. Drossman и соавт. [11], обследовав больных с ПХЦЭС, от-

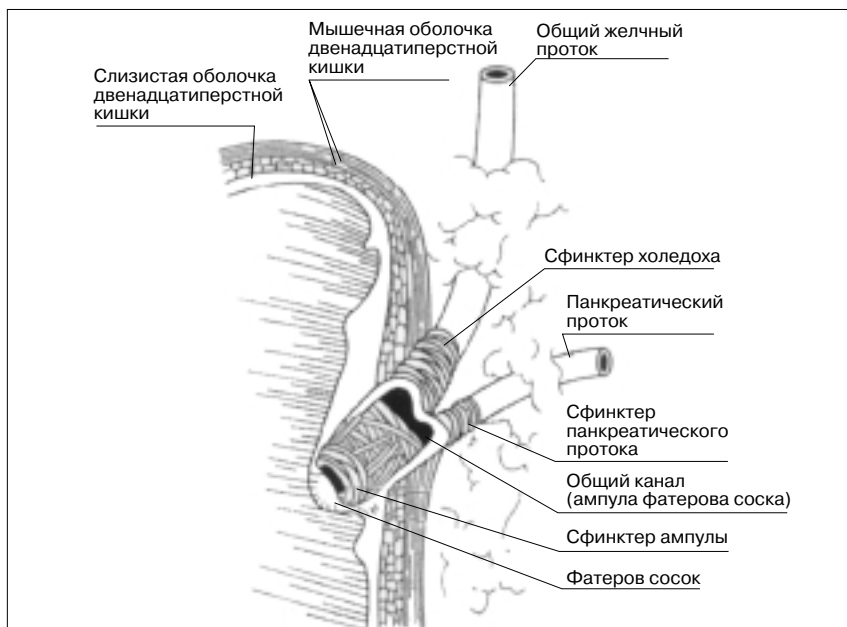


Рис. 4. Анатомическое строение сфинктера Одди (по М.Т. Smith, 1998) [19]

метили признаки ДСО в 1,5% случаев. В другом исследовании ДСО была обнаружена у 1% больных, перенесших холецистэктомию. Причем среди больных, предъявлявших жалобы, предположительно связанных с расстройством функции сфинктера Одди, нарушения показателей при манометрическом исследовании обнаружены у 14% [6].

2.3. Этиология и патогенез

Больных с ДСО можно разделить на две группы:

- 1) со стенозом сфинктера;
- 2) с функциональной (нарушение двигательной активности) природой дискинезии сфинктера.

Истинный анатомический стеноз сфинктера Одди и большого сосочка двенадцатиперстной кишки возникает вследствие воспаления и фиброза, а также возможной гиперплазии слизистой оболочки. Развитию воспалительных и фиброзных изменений способствуют прохождение мелких камней по общему желчному протоку или (предположительно) рецидивы панкреатита.

Причины функциональной ДСО неизвестны. Как правило, отграничить функциональный стеноз сфинктера Одди от органического сложно, поскольку оба состояния могут обуславливаться действием одних и тех же факторов.

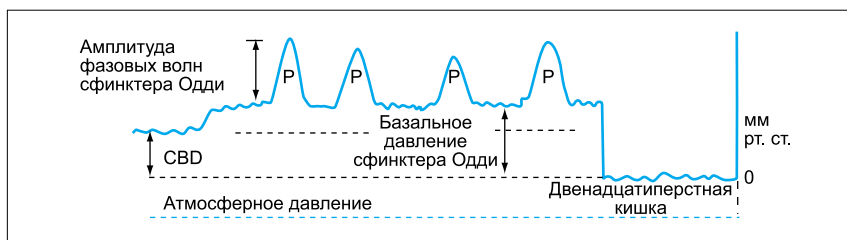


Рис. 5. Динамика манометрии базального давления сфинктера Одди с накладываемыми волнами (P), CBD – общий желчный проток (по R.P. Venu. The role of the endoscopist in sphincter of Oddi manometry // Gastrointest. Endosc. Clin. North Amer. – 1993. – N 3. – P. 77.

2.4. Клиника и диагностика

Во II Римском консенсусе (1999) приводятся следующие критерии диагностики ДСО.

Эпизоды выраженной устойчивой боли, локализованной в эпигастрии и правом верхнем квадранте живота, и все следующие признаки:

- 1) болевые эпизоды длятся 30 мин или больше, чередуясь с безболевыми интервалами;
- 2) приступы возникали в течение 12 мес;
- 3) боль устойчива, нарушает трудовую деятельность или требует консультации с врачом;
- 4) отсутствуют данные о структурных изменениях, которые могли бы объяснить эти признаки.

Кроме того, боль может быть связана с одним признаком или более, такими, как повышение активности сывороточных аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), уровня прямого билирубина и/или активности панкреатических ферментов (амилазы, липазы).

С учетом различий в клинической картине больных с ДСО подразделяют на две большие категории:

- 1) пациенты с болью *билиарного типа* как при болезнях желчных путей (большинство);
- 2) пациенты с болью, напоминающей таковую при *приступе панкреатита* (меньшая часть).

Для билиарного типа ДСО характерны:

- а) приступы желчных болей;
- б) изменение активности печеночных ферментов (2-кратное превышение нормального уровня активности аминотрансфераз и/или щелочной фосфатазы по крайней мере при 2-кратном исследовании);
- в) замедленное выведение контрастного вещества при ЭРХПГ (> 45 мин);
- г) расширение общего желчного протока (> 12 мм).

Изучение клинической картины, данных лабораторных исследований и результатов ЭРХПГ позволило подразделить пациентов с клиническими проявлениями ДСО по *билиарному типу* на три группы.

Билиарный тип I – включает все критерии, перечисленные выше (*а, б, в, г*). Причиной ДСО в этой группе чаще всего является его стеноз. Манометрическое доказательство ДСО обнаруживается у 65–95% пациентов и подтверждает предположение о структурных изменениях сфинктера (стенозе).

Билиарный тип II – типичный приступ желчных болей (*а*) в сочетании с одним или двумя другими критериями (*б, в* или *г*). Во II группе нарушения могут быть как структурными, так и функциональными. Манометрическое доказательство ДСО выявляется у 50–63% больных.

Билиарный тип III – только типичный приступ желчных болей. В III группе ДСО обычно носит функциональный характер. Только 12–28% пациентов этой группы имеют манометрическое подтверждение ДСО [12, 18].

Панкреатический тип ДСО клинически проявляется характерной для панкреатита эпигастральной болью, которая часто иррадирует в спину и сопровождается значительным повышением активности сывороточной амилазы и липазы. Поскольку отсутствуют традиционные причины панкреатита (холелитиаз, злоупотребление алкоголем и другие известные причины панкреатита), в этих случаях обычно устанавливается неопределенный диагноз идиопатического рецидивирующего панкреатита. В общей группе пациентов с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом при манометрическом исследовании ДСО выявляется в 39–90% случаев [16, 18, 22].

Поводом для углубленного обследования с целью выявления ДСО являются:

1) эпизодические боли, похожие на боли, возникающие при болезнях ЖП, но отрицательных резуль-

татах диагностических тестов (включая УЗИ и исследование пузырной желчи на микрокристаллы);

2) постхолецистэктомические боли в животе;

3) больные с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом.

Первоначально диагноз ДСО основывался только на клинических проявлениях. Позднее было описано несколько диагностических тестов, помогающих выявить ДСО. Однако ни один из ныне применяемых тестов не идеален, а диагностическая ценность их остается спорной.

Лабораторные исследования могут иметь значение только в случае, если они проводятся во время или сразу после болевого приступа. При остром приступе болей у некоторых пациентов определяется транзиторное повышение активности печеночных ферментов (АсАТ, ЩФ, ГГП) и/или ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы).

Транзиторное повышение активности печеночных или панкреатических ферментов (в 2 раза и более) во время болевого приступа указывает на препятствия в протоках, что, однако, не является строго специфичным для ДСО. Необходимо исключить другие причины нарушения проходимости желчных протоков, в частности холедохолиаза.

К неинвазивным тестам принадлежит применение ультразвукового сканирования для определения диаметра общего желчного и/или панкреатического протока до и после введения провокационных агентов.

Ультразвуковое сканирование с жирной пищей включает прием жиров для стимуляции выработки эндогенного ХЦК и усиления желчеотделения. Диаметр желчных протоков измеряют с интервалом в 15 мин в течение 1 ч. В норме диаметр желчных протоков не изменяется или несколько уменьшается. Увеличение диаметра на 2 мм и более по сравнению с исходным позволяет предположить неполную

закупорку желчных путей, но не дает возможности дифференцировать ДСО от других причин нарушения проходимости желчных протоков, например, от закупорки их конкрементами, стриктурами, опухлями.

Ультразвуковое сканирование с секретинном также заключается в измерении диаметра панкреатического протока до и после введения секретина (в дозе 1 мг/кг) для усиления секреции панкреатического сока. В связи с усилением секреции в норме диаметр панкреатического протока несколько увеличивается, но приобретает исходный размер в течение 30 мин. Возрастание временного интервала (к примеру, панкреатический проток остается расширенным на 2 мм более 30 мин после введения секретина) свидетельствует о нарушении проходимости панкреатического протока. Чувствительность и специфичность данного теста пока точно не определены [8, 24].

Холедохосцинтиграфия позволяет определить время транзита изотопа с желчью от печени до двенадцатиперстной кишки. Задержка транзита может свидетельствовать в «пользу» ДСО [10].

К инвазивным методам изучения функции сфинктера Одди относятся ЭРХПГ и эндоскопическая манометрия.

ЭРПХГ помогает исключить другие болезни поджелудочной железы и желчных путей, вызывающие сходный болевой синдром, например, закупорку протока конкрементом, стриктуры протоков, опухоли фатерова соска и хронический панкреатит. Посредством этого метода также определяют диаметр протоков и время их опорожнения.

Эндоскопическая манометрия сфинктера Одди в настоящее время рассматривается как наиболее достоверный метод изучения его функции. Данный метод включает прямое измерение давления сфинктера с помощью специального трехпросветного катетера, вводимого через дуоденоскоп в общий желчный или панкреатический

проток. Проксимальный конец катетера соединен с наружным преобразователем и пишущим устройством.

Давление измеряется во время медленного низведения катетера из протока и установления его в зоне сфинктера. С помощью эндоскопической манометрии исследуют некоторые показатели, отражающие двигательную активность сфинктера (рис. 5).

Сначала определяется базальное давление сфинктера, после чего регистрируются накладываемые фазово-волновые изменения давления, а также амплитуда, частота и направление распространения фазовых волн. Нормальным считается давление в общем желчном протоке, превышающее таковое в двенадцатиперстной кишке на 10 мм рт. ст. Давление в сфинктере Одди, составляющее в обычных условиях 18 ± 4 мм рт. ст., повышается при его спастических сокращениях до 110 ± 25 мм рт. ст. [2].

Признаками ДСО при манометрическом исследовании являются:

- а) повышение базального давления в просвете сфинктеров;
- б) увеличение амплитуды и частоты фазовых сокращений (тахидия);
- в) увеличение частоты ретроградных сокращений;
- д) парадоксальный ответ на введение аналогов ХЦК.

Однако проведение этого непростого исследования даже опытным специалистом бывает успешным лишь в 80–90% случаев. У 2–10% пациентов после этого исследования развивается панкреатит, частота которого превышает таковую после ЭРХПГ.

Манометрия до начала лечения необходима отнюдь не всем пациентам с предполагаемой ДСО. Назначение манометрии сфинктера основывается на тяжести клинических проявлений, выраженности ответной реакции организма на консервативную терапию. Манометрия позволяет точно установить диагноз до начала применения более радикальных методов лечения.

В манометрии не нуждаются пациенты с ДСО билиарного типа I, изменения у которых выявляются примерно в 80–90% случаев. Эндоскопическая сфинктеротомия у них оказывается эффективной более чем в 90% случаев, если даже результаты манометрии имеют вариант нормы. Обычно нет необходимости проводить исследование при билиарном типе III ДСО, поскольку патологические изменения функции сфинктера Одди у них выявляются редко, а опасность осложнений достаточно велика.

Напротив, у пациентов с билиарным типом II манометрическое исследование считается обязательным, так как только у 50% этих пациентов повышен уровень базального давления сфинктера.

Труднее принять решение об ЭРХПГ и манометрическом исследовании сфинктера Одди у пациентов с панкреатическим типом болезни. У таких больных велик риск развития панкреатита, связанного с проведением исследования.

2.5. Функциональные нарушения сфинктера Одди после холецистэктомии

У 40% больных, которым проводится стандартная холецистэктомия по поводу камней ЖП, после операции сохраняются клинические симптомы. У 40–45% больных причиной жалоб служат органические нарушения: стриктуры желчных путей, нераспознанные камни общего желчного протока, предшествующие заболевания ЖКТ и др. [2].

Важное следствие холецистэктомии является ДСО, которая проявляется нарушением тонуса сфинктера холедоха или панкреатического протока, или общего сфинктера.

Моторная активность сфинктера Одди тесно связана с функцией ЖП, так как тонус сфинктера уменьшается во время сокращения ЖП.

ЖП модулирует ответ сфинктера Одди на гормональную регуля-

цию, что и обеспечивает координированную работу билиарной системы. В эксперименте показано, что реакция сфинктера Одди на ХЦК уменьшается после холецистэктомии. Мышечная дискинезия сфинктера наиболее часто проявляется его гипертонусом, особенно в первые несколько месяцев после операции. Нарушение моторной функции сфинктера Одди после холецистэктомии является одной из частых причин абдоминальных болей и диспепсических расстройств в послеоперационный период [8, 10].

Кроме того, причиной дисфункции сфинктера Одди и повышения давления в желчных протоках может быть дуоденальная дискинезия с дуоденальной гипертензией.

2.6. Лечение больных с дисфункцией сфинктера Одди

Методы лечения ДСО можно разделить на неинвазивные и инвазивные.

Неинвазивные методы:

- диета с низким содержанием жира;
- анальгетики;
- нитраты;
- блокаторы кальциевых каналов;
- антихолинергические средства;
- миотропные спазмолитики.

Инвазивные методы:

- эндоскопическая баллонная дилатация;
- введение в сфинктер токсина ботулизма;
- установление временного катетера – стента в желчный или панкреатический проток;
- эндоскопическая сфинктеротомия.

Консервативное (неинвазивное) лечение всегда следует начинать с назначения диеты и курса медикаментозной терапии.

Диета должна иметь низкое содержание жира. В пищевой рацион следует добавлять пищевые волокна в виде продуктов растительного происхождения или пищевых доба-

вок (отруби и др.). Овощи, фрукты, травы лучше использовать термически обработанными (отварные, запеченные).

Фармакотерапия в первую очередь должна быть направлена на снятие спазма гладкой мускулатуры сфинктера Одди. С этой целью используют препараты, обладающие спазмолитическим эффектом.

Нитраты. Нитроглицерин используют для быстрого купирования болей, нитросорбит – для курсового лечения. Однако в связи с выраженными кардиоваскулярными эффектами и развитием толерантности они малоприменимы для длительной терапии ДСО.

Антихолинергические средства, блокирующие мускариновые рецепторы на постсинаптических мембранах органов-мишеней и, как следствие, снимающие мышечный спазм. В качестве спазмолитиков используют препараты красавки, метацин, платифиллин, бускопан и др. Однако при приеме препаратов данной группы может наблюдаться ряд общеизвестных побочных эффектов. Сочетание довольно низкой эффективности с широким спектром побочных эффектов ограничивает их применение при ДСО.

Блокаторы медленных кальциевых каналов – верапамил, нифедипин, дилтиазем и другие – вызывают релаксацию гладкой мускулатуры. Они обладают многочисленными кардиоваскулярными эффектами, в первую очередь вазодилатирующими, в связи с чем не нашли широкого распространения при лечении ДСО.

Основными недостатками препаратов указанных групп являются:

- а) отсутствие селективного эффекта на сфинктер Одди;
- б) существенные различия индивидуальной эффективности при лечении ДСО;
- в) нежелательные эффекты, обусловленные воздействием на гладкую мускулатуру сосудов, мочевыделительной системы и всех отделов ЖКТ [3].

Миотропные спазмолитики снижают тонус и двигательную активность гладкой мускулатуры. Основными представителями данной группы препаратов являются папаверин, дротаверин (но-шпа, но-шпа форте), бенциклан (галидор).

Наиболее эффективным миотропным спазмолитиком является дюспаталин (мебеверин) – антиспастический препарат, обладающий прямым действием на гладкую мускулатуру. Мебеверин обладает избирательным действием на сфинктер Одди. По способности релаксировать он в 20–40 раз эффективнее папаверина.

Кроме того, мебеверин обладает нормализующим действием на кишечник: устраняет гиперперистальтику и спазм двенадцатиперстной кишки, не вызывает гипотонию.

Норморелаксирующий эффект мебеверина обусловлен двойным механизмом его действия.

В о - п е р в ы х, препарат вызывает антиспастический эффект, блокируя приток ионов натрия и нарушая вход в клетку ионов кальция, что препятствует возникновению деполяризации мембран мышечных клеток и сокращению мышечных волокон.

В о - в т о р ы х, снижая наполнение в клеточных депо ионов кальция, мебеверин непрямым образом уменьшает отток ионов калия и соответственно не вызывает гипотонию [1].

Важное свойство дюспаталина – не действует на холинергическую систему и поэтому не вызывает таких побочных эффектов, как сухость во рту, нарушение зрения, тахикардия, задержка мочи, запор и слабость. Препарат активно метаболизируется при прохождении через печень, и все метаболиты быстро выводятся с мочой. Полная его экскреция происходит в течение 24 ч после приема однократной дозы. В результате мебеверин не накапливается в организме и даже для пожилых пациентов не требуется коррекция дозы.

Дюспаталин назначается по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в день.

Лучше принимать за 20 мин до еды.

Другим миотропным спазмолитиком, обладающим селективным действием, является гимекромон (одестон) – фенольное производное кумарина, не имеет свойств антикоагулянтов, обладает выраженным спазмолитическим и желчегонным действием. Гимекромон является синтетическим аналогом умбеллиферона (7-оксикумарина), обнаруженного в плодах аниса и фенхеля, которые применялись в фармации как спазмолитические средства.

Механизм действия препарата основан на особенностях его взаимоотношений с ХЦК на различных уровнях билиарного тракта. Одестон вызывает дилатацию ЖП, снижает внутрипротоковое давление и таким образом является антагонистом ХЦК. На уровне сфинктера Одди действует синергично с ХЦК, снижает базальное давление и пролонгирует время открытия сфинктера Одди, тем самым увеличивая пассаж желчи по желчным путям.

Будучи высокоселективным спазмолитиком, одестон обладает также желчегонными свойствами. Холеретический эффект обусловлен ускорением и увеличением поступления желчи в тонкую кишку. Увеличение поступления желчи в просвет двенадцатиперстной кишки способствует улучшению процессов пищеварения, активизации кишечной перистальтики и нормализации стула [3].

Одестон назначают по 400 мг (2 таблетки) 3 раза в день за 30 мин до приема пищи, что обеспечивают относительно постоянную концентрацию препарата в сыворотке крови, превышающую 1 мкг/мл. Продолжительность лечения индивидуальная – от 1 до 3 нед.

Одестон малотоксичен, его переносимость обычно хорошая.

Инвазивные методы лечения рекомендованы пациентам с более выраженной симптоматикой, у которых консервативная терапия не дала положительных результатов. Обычно это случаи ДСО били-

арного типа I–II, а также панкреатического типа, протекающие с клиникой рецидивирующего идиопатического панкреатита, вызванных стенозом. Больным показаны сфинктеротомия, гидростатическая баллонная дилатация сфинктера Одди или установка стента.

Эндоскопическая баллонная дилатация и установление временных катетеров-стентов составляют альтернативу иссечению сфинктера и папиллосфинктеротомии. Гидростатическая баллонная дилатация приводит к неодинаковым результатам и сопровождается определенным риском развития панкреатита при ДСО. Хотя в неконтролируемых исследованиях упоминается о положительном эффекте баллонной дилатации, действенность этого метода в лечении пациентов с ДСО пока не доказана. В настоящее время его применение ограничено [4, 14].

Метод установления временных катетеров-стентов в общий желчный или панкреатический проток целесообразно использовать при нерасширенных желчных протоках, поскольку у них трудно прогнозировать исход папиллосфинктеротомии. Кроме того, высок риск возникновения панкреатита. Установление катетеров-стентов также не принадлежит к категории абсолютно безопасных методов.

Относительно новый (на стадии клинического изучения) метод лечения – инъекция ботулинического токсина (ботокс в дозе 100 мышинных единиц) в большой сосочек двенадцатиперстной кишки. Через 3–9 мес эффект действия ботулинического токсина исчезает. Ботулинический токсин ведет к обратимому торможению выделения ацетилхолина в локальных двигательных нейронах, в результате чего снижается тонус сфинктера Одди [2]. На сегодняшний день данный метод не имеет широкого распространения в клинической практике.

При неэффективности консервативной терапии большинство па-

циентов нуждается в *эндоскопической папиллосфинктеротомии*. У 90% больных с I билиарным типом болезни наблюдается хороший эффект. При II билиарном типе и повышенном базальном давлении сфинктера Одди (по результатам манометрии) эффективность папиллосфинктеротомии достигает 92%.

Частота выявляемых с помощью манометрии нарушений при III билиарном типе болезни варьируется (7–55%). Положительный эффект возможен только у половины больных, а риск операции высок. Поэтому папиллосфинктеротомия при III билиарном типе практически не используется [13, 15].

Больные с рецидивирующим панкреатитом, обусловленным ДСО, обычно со стенозом панкреатического сфинктера, также являются кандидатами для проведения папиллосфинктеротомии [21]. Однако из-за высокой частоты осложнений показания к папиллосфинктеротомии при панкреатическом типе ДСО должны ставиться очень взвешенно.

Для профилактики образования желчных сладжей или камней во внепеченочной билиарной системе рекомендуют:

- ограничение (но не исключение) приема продуктов, содержащих холестерин (жиры животного происхождения) и жирные кислоты (жиры, прошедшие термическую обработку при температуре выше 100°C);
- регулярный 4–6-кратный прием пищи;
- добавление в пищевую рацион пищевых волокон в виде продуктов растительного происхождения (овощи, фрукты, травы) или пищевых добавок (отруби и др.); отруби могут применяться в виде готовых продуктов (каша, хлеб) и патентованных препаратов;
- при избыточной массе тела – медленное ее снижение;
- при использовании низкокалорийных диет (2110 кДж/сут и ниже), голодании или при проведении

шунтирующих операций необходимо дополнительное назначение урсоедоксихолевой кислоты в дозе 10 мг/кг в сутки;

– обеспечение ежедневного эффективного стула.

3. Заключение

Хронические болезни желчевыведительной системы занимают одно из центральных мест среди болезней органов пищеварения. В их патогенезе существенное значение имеют нарушения двигательной-эвакуаторной функции ЖП и сфинктеров.

Развитию дисфункции билиарного тракта способствует особенность нейроэндокринной регуляции объединенной деятельности ЖП и сфинктера Одди. Выход желчи в кишку происходит при активном сокращении стенок ЖП и одновременном расслаблении сфинктера Одди.

Основной гормональный регулятор ХЦК вызывает расслабление сфинктера Одди и одновременно сокращение ЖП. Нарушение его выработки или снижение рецепторной чувствительности может привести к дискоординации поступления желчи в двенадцатиперстную кишку.

Диагностика функциональных расстройств желчных путей – достаточно трудная задача. Диагноз дискинезии желчных путей устанавливается при наличии клинических симптомов, возможно, связанных с нарушением функции ЖП, при которых не удается выявить структурных изменений желчных путей. В то же время клинические симптомы неспецифичны, а методы диагностики не отличаются надежностью.

В настоящее время среди функциональных расстройств билиарного тракта принято выделять *дисфункцию желчного пузыря* и *дисфункцию сфинктера Одди*.

Выделение этих двух форм важно из-за разных подходов к их диагностике и лечению.

Список литературы

1. Калинин А.В., Буторова Л.И. Физиологические и клинические аспекты нарушения моторики тонкой кишки. Возможности фармакологической коррекции // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2001. – № 4. – С. 25–34.
2. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2001. – 264 с.
3. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Кальнов С.Б. Одестон в терапии заболеваний билиарного тракта // *Практ. врач. Гастроэнтерология.* – 2001. – Вып. 4, № 19. – С. 33–35.
4. Bader M., Geenen J.E., Hogan W.J. Endoscopic balloon dilatation of the sphincter Oddi in patients with suspected biliary dyskinesia: results of a prospective randomized trial // *Gastrointest. Endoscopy.* – 1986. – Vol. 32. – P. 158.
5. Barbara L., Sama C., Morselli Eabate A.M. et al. A population study on the prevalence of gallstones disease: the Sirmione study // *Hepatology.* – 1987. – Vol. 7. – P. 913–917.
6. Bar-Meir S., Halpern Z., Bardan E. et al. Frequency of papillary dysfunction among cholecystectomized patients // *Hepatology.* – 1984. – Vol. 4. – P. 328–330.
7. Byrne P., Hunter G.J., Vallon A. Cholecystokinin cholecystography: a three year prospective trial // *Clin. Radiol.* – 1985. – Vol. 36. – P. 499–502.
8. Cavallini G., Rigo L., Bovo P. et al. Abnormal US response of main pancreatic duct after secretin stimulation in patients with acute pancreatitis of different etiology // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 18. – P. 298–303.
9. Cervero F., Laird J.M. From acute to chronic pain: mechanisms and hypothesis // *Progress in Brain Res.* – 1996. – Vol. 110. – P. 3–15.
10. Corazziari E., Shaffer E.A., Hogan W.J. et al. Functional Disorders of the Biliary Tract and the Pancreas // Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology and Treatment, Second Edition, 1999 – P. 433–481.
11. Drossman D.A., Li Z., Andruzzi E. et al. US householder survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography and health impact // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – Vol. 38. – P. 1569–1580.
12. Geenen J.E., Hogan W.T., Dodds W.J. Sphincter of Oddi // *Gastroenterological Endoscopy.* – Philadelphia: Saunders, 1987. – P. 735.
13. Geenen J.E. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction // *New Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 320. – P. 82–87.
14. Guelrud M., Siegel J.H. Hypertensive pancreatic duct sphincter as a cause of pancreatitis: successful treatment with hydrostatic balloon dilatation // *Dig. Dis. Sci.* – 1984. – Vol. 29. – P. 225–231.
15. Lehman G.Y., Sherman S. Sphincter of Oddi dysfunction // *Int. J. Pancreatol.* – 1996. – Vol. 20. – P. 11–25.
16. Okazaki K., Yamamoto Y., Nishimori I. et al. Motility of the sphincter of Oddi and pancreatic main ductal pressure in patients with alcoholic, gallstone-associated, and idiopathic chronic pancreatitis // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1988. – Vol. 83. – P. 820–826.
17. Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). Prevalence of gallstone disease in an Italian adult female population // *Amer. J. Epidemiol.* – 1984. – Vol. 119. – P. 79–85.
18. Sherman S., Troiano F.P., Hawes R.H. et al. Frequency of abnormal sphincter of Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 86. – P. 586–590.
19. Smith M.T. Нарушение функции сфинктера Одди // *Секреты гастроэнтерологии: Пер. с англ.* – М.; СПб: БИНОМ, Невский диалект, 1998. – С. 357–372.
20. Sylwestrowicz T.A., Shaffer E.A. Gallbladder function during gallstone dissolution: the effect of bile acid therapy in patients with gallstones // *Gastroenterology.* – 1988. – Vol. 95. – P. 740–748.
21. Toouli J., di Francesco V., Saccone G. et al. Division of the sphincter of Oddi for treatment of dysfunction associated with recurrent pancreatitis // *Brit. J. Surg.* – 1996. – Vol. 83. – P. 1205–1210.
22. Tuouli J., Roberts-Thomson I.C., Dent I. et al. Sphincter of Oddi motility disorders in patients with idiopathic recurrent pancreatitis // *Brit. J. Surg.* – 1985. – Vol. 72. – P. 859–863.
23. Warsaw A.L., Simeone J., Schapiro R.H. et al. Objective evaluation of ampulla stenosis with ultrasonography and pancreatic stimulation // *Amer. J. Surg.* – 1985. – Vol. 149. – P. 65–72.
24. Xu Q.W., Shaffer E.A. Cisapride improved gallbladder contractility and bile lipid composition in an animal model of gallstone disease // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 105. – P. 1184–1191.

Антигеликобактерная терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: результаты применения фромилида (кларитромицина) в тройной терапии

Ю.В. Васильев, Л.А. Звенигородская

(Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва)

Представлены результаты двух вариантов эрадикационной терапии двух групп больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Первая группа больных получала омепразол, фромилид (кларитромицин) и метронидазол, вторая группа – омепразол, фромилид (кларитромицин) и фуразолидон соответственно в течение 7 дней. Затем больных обеих групп в течение 2 нед лечили лишь одним омепразолом. Заживление язв луковицы двенадцатиперстной кишки отмечено у всех 10 больных первой группы и у 8 из 10 больных второй группы. Эрадикация *H. pylori*, по данным быстрого уреазного теста и полимеразной цепной реакции, достигнута соответственно в первой группе у 9 и 4 из 10 больных, во второй группе – у 10 и 10 из 10 больных.

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, фромилид, лечение.

Вопросы эффективности и стоимости лечения больных [2,3], страдающих язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, часто обсуждаются в литературе. Это объясняется большой распространенностью язвенной болезни, частыми ее рецидивами и значительными экономическими убытками, обусловленными не только периодической временной потерей (в большей или меньшей степени) трудоспособности определенного контингента населения, но и в ряде случаев появлением серьезных осложнений (кровотечение, пенетрация, стеноз).

Одна из попыток снижения стоимости лечения больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, – разработка новых вариантов лечения больных с использованием медикаментозных препаратов меньшей стоимости, в том числе и при проведении эффективной антигеликобактерной терапии. В этом направлении различные исследова-

тели стремятся получить более высокие или достаточно равноценные результаты (по сравнению с уже апробированными вариантами) улучшения клинического состояния больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, включая сроки заживления язв и эрадикации.

К сожалению, наличие в части случаев резистентности [1] *H. pylori* к антибиотикам вынуждает исследователей разрабатывать и альтернативные варианты лечения больных, страдающих язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*. Поэтому значительное внимание уделяется изучению возможностей новых медикаментозных препаратов, в том числе антибиотиков, и схем их применения в терапии язвенной болезни.

Материал и методы исследования

Изучены результаты клинико-лабораторного и эндоскопиче-

ского исследований и лечения 20 больных, страдавших неосложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), ассоциированной с *H. pylori*. Возраст больных – от 18 до 65 лет, из них было 11 мужчин и 9 женщин.

При поступлении в Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии всех больных беспокоили боли в пилородуоденальной и/или в эпигастриальной области и диспепсические расстройства (чаще изжога) различной степени выраженности, продолжительности и частоты возникновения. С целью изучения двух вариантов медикаментозного лечения больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, без какого-либо специального отбора разделили на две группы.

До лечения у всех 20 больных при эндоскопическом исследовании пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, в частности эзофагогастродуоденоскопии

(ЭГДС), выявлена язва луковицы двенадцатиперстной кишки. У 2 из 10 больных первой группы обнаружено по 3 язвы в луковице двенадцатиперстной кишки. Размеры язв луковицы двенадцатиперстной кишки в этой группе до лечения больных варьировали от 0,5 до 0,8 см.

У 3 из 10 больных второй группы обнаружено по 2 язвы в луковице двенадцатиперстной кишки. Размеры язв луковицы двенадцатиперстной кишки до лечения в этой группе колебались от 0,5 до 1,5 см.

Некоторые исследователи [2, 3] отмечают, что рутинное тестирование на определение *H. pylori* – дорогостоящее исследование; к тому же, по данным некоторых авторов [3], биопсийное получение материала для определения *H. pylori* не дает для большинства больных ЯБДПК клинически важной информации и может вводить в заблуждение в случае ложнонегативного результата.

По мнению других исследователей [2], при положительном уреазном тесте на выявление *H. pylori* последующее гистологическое исследование также не дает дополнительной информации. Поэтому в данном исследовании для выявления обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка мы решили не использовать гистологический метод с целью определения геликобактера, а применить для его выявления лишь два метода – быстрый уреазный тест и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Определение обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* при ЭГДС выполнено быстрым уреазным тестом (один фрагмент антрального отдела желудка на расстоянии 2–3 см проксимальнее привратника) и методом ПЦР (один фрагмент антрального отдела желудка также на расстоянии 2–3 см проксимальнее привратника и 1 фрагмент тела желудка на расстоянии 4–5 см проксимальнее его угла). Определение *H. pylori* с помощью ПЦР проведено в ЦНИИ эпидемиологии. До проведения лечения у

всех 20 больных (первой и второй групп) *H. pylori* выявлен быстрым уреазным тестом и методом ПЦР.

В первые 7–10 дней лечения больные обеих групп получали диету (1-й стол, затем 5-й).

Больные первой группы (10) получали омепразол по 20 мг 2 раза в сутки, фромилит (кларитромицин) по 20 мг 2 раза в сутки и метронидазол (трихопол) по 500 мг 2 раза в сутки в первые 7 дней (ОФМ). В последующие 2 нед больные первой группы получали лишь один омепразол (20 мг утром).

Больные второй группы (10) также получали омепразол по 20 мг 2 раза в сутки, фромилит (кларитромицин) по 20 мг 2 раза в сутки и фуразолидон по 200 мг 2 раза в сутки (ОФФ). В последующие 2 нед больные второй группы также получали лишь один омепразол (20 мг утром).

Результаты исследования и их обсуждение

Представленное исследование выполнено как открытое клиническое с учетом правил Качественной клинической практики, согласно предварительно разработанному протоколу исследования. При этом учитывались требования по включению и исключению больных из исследования.

Перед включением в исследование всем больным объяснены его цели и задачи, возможные побочные действия медикаментозных препаратов. Получено согласие больных на участие в исследовании.

В качестве «базисных» препаратов использованы омепразол (АО «Олайнский химико-фармацевтический завод» – «Олайнфарм», Латвия) и фромилит (кларитромицин), производитель – фирма «KRKA», Словения. Основные достоинства фромилита – широкий спектр действия, хорошее проникновение в ткани различных органов, кислотостойкость и наибольшая по сравнению с другими макролидами эффективность в отношении

H. pylori в комбинации с антибиотиками других групп и ингибитором протонного насоса и/или с препаратами висмута в эрадикационной терапии, а также отсутствие влияния пищи на абсорбцию препарата. В качестве дополнительных (к фромилиту) антигеликобактерных препаратов соответственно для лечения первой и второй групп больных использовали трихопол (метронидазол), производитель – фармзавод «Polpharma S.A.» (Польша), фуразолидон (производитель – фирма «Ай Си Эн», Марбиофарм).

При выборе указанных медикаментов для лечения больных, страдавших ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori*, учитывали их положительные качества, представленные в имеющихся сведениях об этих препаратах, и меньшую их стоимость на фармацевтическом рынке России по сравнению с соответствующими более дорогими.

На фоне лечения боли в пилородуоденальной и/или в эпигастриальной области у больных исчезли в первые 2–5 дней, изжога – в течение 3–6 дней.

Согласно протоколу исследования, контрольная эндоскопия проведена через 6 нед после окончания медикаментозной терапии с целью получения материала для определения обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori*. Биопсия выполнена по той же схеме, что и до лечения больных. При контрольной ЭГДС в первой группе у всех 10 больных установлено заживление язв луковицы двенадцатиперстной кишки. По данным быстрого уреазного теста, эрадикация *H. pylori* достигнута у 9 из 10 больных, по данным ПЦР, – у 4 больных.

Во второй группе, по данным ЭГДС, заживление язв луковицы двенадцатиперстной кишки отмечено у 8 из 10 больных. Эрадикация *H. pylori*, по данным быстрого уреазного теста и ПЦР, установлена у всех 10 больных.

Учитывая относительно небольшое количество наблюдений в обеих группах, нельзя достоверно сде-

лать вывод о существенном преимуществе той или иной выбранной в данном исследовании схемы антигеликобактерной терапии. Но проведенное исследование все же показало хорошую эффективность обеих схем тройной антигеликобактерной терапии, где одним из обязательных компонентов был кларитромицин (фромилид).

Роль омепразола в тройной терапии и влияние резистентности *H. pylori* на результаты лечения больных остаются пока еще не совсем ясными [4]. Однако замечено [7], что дополнительное назначение омепразола позволяет повысить частоту эрадикации *H. pylori*, уменьшить влияние первичной резистентности и снизить риск развития вторичной резистентности по сравнению со схемой, состоящей лишь из двух антибиотиков.

Первичная резистентность к метронидазолу возможна, по данным некоторых исследователей [7, 11], в 27–56% случаев, к кларитромицину – в 3–6%. Тем не менее метронидазол все еще остается ключевым компонентом эрадикационных схем *H. pylori* [10]. Как известно, II Маастрихтское соглашение рекомендует в качестве терапии первой линии использовать ингибитор протонно-

го насоса в стандартных дозах в сочетании с кларитромицином и метронидазолом. Об эффективности сочетанного применения ингибиторов протонного насоса кларитромицина и метронидазола [5, 8, 11, 13] свидетельствуют наблюдения разных исследователей. Сочетанное применение омепразола, кларитромицина и метронидазола позволяет [4, 5, 6, 8, 9] преодолеть метронидазолорезистентность штаммов *H. pylori*.

Очевидно, что полученные нами данные подтверждают известную точку зрения – сочетанное применение кларитромицина и метронидазола (в сочетании с ингибиторами протонного насоса) позволяет получить эффективные результаты в терапии ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori*.

Попытки применения фуразолидона, очевидно, были предприняты с целью создать альтернативу метронидазолу. И полученные результаты применения схемы эрадикационной терапии, включающей омепразол, фромилид и фуразолидон, показали почти равную эффективность в сравнении со схемой, состоящей из омепразола, фромилида и метронидазола.

Дальнейшие сравнительные ис-

следования отдаленных результатов позволят получить более объективную оценку эффективности этих двух вариантов лечения больных.

Возможно, отдельные неудачи в эрадикации *H. pylori*, которые встречаются в ряде случаев, могут быть обусловлены известным фактом – один и тот же больной [12] может быть колонизирован смешанной популяцией разных штаммов *H. pylori*, имеющих заметные генетические и фенотипические различия. Хотя отдельные исследователи [8] на основании данных логического регрессионного анализа считают, что лишь состав терапии и возраст больных – единственные показатели, влияющие на результаты эрадикации *H. pylori*.

Заключение

Проведенные наблюдения показали, что использование фромилида (кларитромицина) эффективно и целесообразно в схемах антигеликобактерной терапии, включающих ингибитор протонной помпы, метронидазол или фуразолидон, при лечении больных, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*.

Список литературы

1. Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина. – М., 2002. – 93 с.
2. Cutler A.F., Havstad S., Ma C.K. et al. Точность инвазивных и неинвазивных методов диагностики инфекции *Helicobacter pylori* // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 109. – P. 136–141.
3. Greenberg P.D., Koch J., Cello J.P. Clinical utility and cost effectiveness of *Helicobacter pylori* testing for patients with duodenal and gastric ulcers // Amer. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91. – P. 228–232.
4. Houden M.H.M.G., Hensen E.F., Ra-uws E.A. et al. Randomized trial of omeprazole and clarithromycin combined with either metronidazole or amoxicillin in patients with metronidazole-resistant or – susceptible *Helicobacter pylori* strains // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13. – P. 883–889.
5. Hurenkamp G.J., van der Ende A., Grundmeijer H.G.L.M. et al. Equally high efficacy of 4, 7 and 10-day triple therapies to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 1065–1070.
6. Labenz J., Tillenborg B.J., Weismuller J. et al. Эффективность и переносимость тройной терапии, проводимой в течение одной недели и включающей в себя пантопразол, кларитромицин и амоксициллин, в лечении инфекции *Helicobacter pylori* у больных с дуоденальными язвами // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11. – P. 95–100.
7. Lind T., Megraud F., Unge P. et al. The MACH 2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116. – P. 248–253.
8. Neville P.M., Everett S., Langworthy H. et al. The optimal antibiotic combination in a 5-day *Helicobacter pylori* eradication regimen // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13. – P. 497–501.
9. Veldhuyzen van Zanten S.J.O., Br-adette M., Farley A. et al. The DU-MACH study: eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer healing in patients with acute duodenal ulcer using omeprazole based triple therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13. – P. 289–295.
10. Graham D.Y., Osato M.S., Hoffman J. et al. Metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant *Helicobacter pylori*: a prospective study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 745–750.
11. Katelaris P.H., Adamthwaite D., Midolo P. et al. Randomised trial of omeprazole and metronidazole with amoxicillin or clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication, in a region of high primary metronidazole resistance: the HERO study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 751–758.
12. Thoreson A.-C.E., Hosseini N., Svennerholm A.-M., Bolin I. Different *Helicobacter pylori* strains colonize the antral and duodenal mucosa of duodenal pylori patients // Helicobacter. – 2000. – Vol. 5. – P. 69–78.
13. Dammann H.-G., Folsch U.R., Hahn E.G. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with pantoprazole, clarithromycin, and metronidazole in duodenal ulcer patients: a head-to-head comparison between regimens of different duration // Helicobacter. – 2000. – Vol. 5. – P. 41–45.

Адьювантная химиотерапия после резекции толстой кишки по поводу рака в пожилом возрасте

Пожилым пациентам реже, чем молодым, предлагается и применяется адьювантная химиотерапия при II или III стадии рака толстой кишки.

Для изучения результативности химиотерапии у пожилых проведен метаанализ 7 трехстадийных рандомизированных исследований, в которых эффективность послеоперационной химиотерапии сравнивалась с таковой только при хирургическом лечении. В 5 исследова-

ниях оценивалась эффективность комбинации фторурацила и лейковорина, в 2 – фторурацила и левamisола.

Лечебные и побочные эффекты адьювантной химиотерапии проанализированы отдельно в каждой из 4 возрастных групп: моложе 50 лет, 51–60, 61–70 и старше 70 лет. Положительное влияние химиотерапии на выживаемость больных не зависело от их возраста. Кроме того, частота токсических эффектов,

за исключением лейкопении, не была выше у пациентов старше 70 лет.

На основании данных метаанализа можно сделать вывод о хороших функциональных резервах у многих пожилых пациентов. Вероятность их смерти от рецидива рака толстой кишки выше, чем от другого заболевания. Эти данные позволяют утверждать, что возраст не следует считать противопоказанием к проведению адьювантной химиотерапии.

Sargent D.J. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, N 11. – P. 1091–1097.

Новые данные о неалкогольном стеатогепатите

Целью недавно завершеногo исследования явилось уточнение вопросов этиологии, патогенеза и прогноза неалкогольного стеатогепатита. Из 90 пациентов, включенных в исследование, 44 были мужчины, 46 – женщины (средний возраст – 45 лет). У большинства имелось ожирение: у 51% – умеренное, у 36% – значительное.

Результаты биопсий печени свидетельствовали о воспалительных лобулярных инфильтратах у всех больных. Неожиданным стало обнаружение цирроза у 25 (28%) пациентов (одному из них было только 14 лет), при этом у 11 имелаcь портальная гипертензия, у 7 – развернутая стадия печеночной недо-

статочности. Однако ни у одного из 65 пациентов, не имевших цирроза, заболевание не прогрессировало в течение 4 лет до терминальной стадии.

Цирроз печени был ассоциирован с тяжелым ожирением (индекс массы тела – более 40) и с сахарным диабетом (81%). У 6 пациентов без установленного диабета была нарушена толерантность к глюкозе.

Наконец, была выявлена генетическая предрасположенность к неалкогольному стеатогепатиту: 18% пациентов являлись родственниками. У всех пациентов, которым проводилось комплексное лечение по специальным программам, уменьшились размеры печени, сни-

зились активность аминотрансфераз и уровень гликемии.

Данные исследования подтверждают ассоциацию между неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом II типа. Оба заболевания распространены у тучных пациентов, имеют генетическую предрасположенность, а также хороший прогноз при условии снижении массы тела и адекватной физической нагрузки.

Высокая частота выявления цирроза оправдывает необходимость биопсии печени у больных с гипергликемией и измененными печеночными тестами.

Willner I.R. et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: Insulin resistance, familial tendency, and severity of disease // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 2957–2961.

Школа клинициста

Задача 1

Для рака желчного пузыря верно следующее утверждение:

А) часто поражает лиц молодого и среднего возраста;

Б) гистологически обычно представляет собой плоскоклеточный рак;

В) в диагностике решающая роль принадлежит *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии* (ЭРХПГ);

Г) развитие желтухи является плохим прогностическим признаком;

Д) 5-летняя выживаемость после радикальной операции составляет около 70%.

Ответ

Г

Рак желчного пузыря обычно наблюдается у лиц пожилого возраста, чаще у женщин. При гистологическом исследовании в 80% случаев выявляются клетки аденокарциномы.

Учитывая малосимптомное течение рака желчного пузыря, его диагностика нередко возможна лишь на поздних стадиях. Чувствительность таких инструментальных методов, как *ультразвуковое исследование* (УЗИ) и *компьютерная томография* (КТ), составляет 60–80%. ЭРХПГ обычно не дает дополнительной диагностической

информации и применяется преимущественно для выбора плана операции.

Появление желтухи, как правило, свидетельствует о компрессии желчных протоков либо непосредственно опухолью, либо увеличенными вследствие метастазирования лимфоузлами в воротах печени, что и определяет неблагоприятное прогностическое значение этого признака.

Выполнение радикальной операции возможно лишь у небольшого числа больных раком желчного пузыря. При этом 5-летняя выживаемость, по разным источникам, составляет 17–51%.

Задача 2

Какая последовательность выполнения инструментальных исследований при раке поджелудочной железы представляется оптимальной?:

А) КТ;

Б) трансабдоминальное УЗИ;

В) лапароскопия;

Г) эндоскопическое УЗИ;

Д) ангиография.

Ответ

Б – А – Г – Д – В

Инструментальную диагностику рака поджелудочной железы целесообразно начинать с наиболее технически простых методов – трансабдоминального УЗИ и КТ.

Относительно недавно введенный в клиническую практику метод – эндоскопическое УЗИ – несет особо ценную диагностическую информацию при раке головки поджелудочной железы. Он позволяет уточнить локализацию и размеры опухоли. Помимо этого при

эндоУЗИ возможно выполнение пункционной биопсии новообразования (см. первую сторону обложки).

Ангиография обычно проводится для определения резектабельности опухоли и объема предстоящей операции. В сложных диагностических случаях показана лапароскопия, которая дает возможность выявления плохо визуализируемых метастазов в регионарные лимфоузлы. При раке тела и хвоста поджелудочной железы лапароскопия может также сопровождаться биопсией.

Подготовил кандидат
медицинских наук
А.О. Буеверов