

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

№ 1, 2005

**Главный редактор:**  
В.Т. Ивашкин

**Исполнительный директор проекта:**  
Г.Г. Пискунов

**Редакционная коллегия:**  
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),  
Л.И. Буторова,  
П.С. Ветшев,  
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:** 10 000 экз.

**Периодичность издания:**  
1 раз в 2 месяца

**Подписные индексы:**  
По объединенному каталогу  
«Подписка-2005», том I:  
**41727** – для индивидуальных подписчиков;  
**41728** – для предприятий и организаций  
**82127** – по каталогу «Газеты. Журналы»  
агентства «Роспечать» на 1-е полугодие 2005 г.

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 веб-сайте  
<http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного  
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций  
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы  
гастроэнтерологии, гепатологии», 2004

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы Гастроэнтерологии, гепатологии

## Содержание

Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени ( <i>Сообщение первое</i> ) . . . . .	2
<i>Буеверов А.О., Маевская М.В.</i> Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии . . . . .	9
<i>Ветшев П.С.</i> Желчнокаменная болезнь и холецистит ( <i>Лекция</i> ) . . . . .	16
<i>Шульпекова Ю.О.</i> Лекарственные средства, воздействующие на моторику билиарного тракта . . . . .	25
<i>Арутюнов А.Г., Бурков С.Г.</i> Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов пожилого и старческого возраста . . . . .	31
Школа клинициста . . . . .	39
Правила для авторов . . . . .	40

УДК 616.36-004+616.36-003.82

# Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени

(Сообщение первое)

**П**редставления о фиброзе печени за последние 20 лет эволюционировали от сугубо лабораторного показателя до важного клинического понятия, имеющего большое практическое значение для клинициста-гепатолога. Эта эволюция отражает не только рост представлений о фиброзе на молекулярном уровне, но также его естественное течение и методы выявления при хронических болезнях печени. Прогресс в итоге завершился четким пониманием возможности обратного развития фиброза и даже цирроза печени (ЦП) и реалистическими представлениями о том, что эффективная антифибротическая терапия сможет существенно изменить возможности лечения и прогноз пациентов с болезнями печени.

Имея в виду этот выдающийся прогресс, клиницисты должны теперь рассматривать фиброз печени с новых позиций как самостоятельную клиническую проблему, независимо от этиологии решаемую с применением специфических диагностических тестов и методов лечения. С учетом сказанного нижеизложенное объединит современные представления о природе и прогнозе фиброза при различных формах хронической патологии печени с недавними достиже-

ниями в объяснении ее патофизиологии. Эти достижения являются основой рациональных принципов лечения фиброза печени.

## Общие положения

Цирроз можно определить как конечную стадию прогрессирующего фиброза паренхимы печени с формированием узлов и нарушением функции печени. Существенное упущение этого современного определения ЦП – представление о его необратимости, поскольку имеется достаточно материалов, свидетельствующих о возможности обратного развития цирроза.

Фиброз и цирроз представляют собой последствие хронического повреждения печени от воздействия разнообразных факторов, включая вирусы, аутоиммунные состояния, лекарственные препараты, холестаз и метаболические нарушения. Клинические проявления цирроза чрезвычайно разнообразны и в зависимости от особенностей патологического процесса в печени и распространенности фиброза варьируют от полного отсутствия симптомов до проявлений печеночной недостаточности.

До 40% больных ЦП в течение длительного времени не предъявляют никаких жалоб, и у них сохраняется бессимптомное течение болез-

ни. Однако как только развиваются осложнения (асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода или энцефалопатия), прогрессивное ухудшение становится неизбежным. В этих случаях 5-летняя выживаемость наблюдается у 50% больных, из них у 70% летальный исход непосредственно связан с поражением печени.

При отсутствии симптомов цирроз может быть впервые установлен при случайном клиническом обследовании или на аутопсии. В США распространенность цирроза составляет 360 на 100 000 населения. Всего в стране ЦП диагностирован у 900 000 больных. Из них у большинства этиология цирроза связана с хроническим вирусным гепатитом или алкогольной болезнью печени.

В мире ЦП страдают сотни миллионов человек. В США цирроз – наиболее частая неонкологическая причина смерти больных, страдающих заболеваниями гепатобилиарной системы и пищеварительного тракта. От цирроза ежегодно умирают 30 000 человек, кроме того, 10 000 умирают от рака печени, развивающегося у большинства на фоне ЦП. Смертность от рака печени постоянно возрастает.

Молекулярный состав рубцовой ткани при циррозе независимо от этиологии одинаков и состо-

ит из компонентов *внеклеточного матрикса* (ВКМ) – коллагена I и III типов (так называемый «*фибрилярный коллаген*»), сульфатированных протеогликанов и гликопротеинов. Накопление этих компонентов проявляется образованием депозитов в печени и не является простым разрушением существующей стромы.

Хотя цирротические септы представляют собой легко выявляемую форму рубцевания, наиболее четко коррелирует со снижением функции печени так называемая «капилляризация» синусоидов, проявляющаяся в самые ранние сроки рубцевания образованием депозитов матрикса в субэндотелиальных (перисинусоидальных) пространствах Диссе (см. ниже).

### Диагностика фиброза и цирроза печени

Потребность в неинвазивных диагностических маркерах фиброза печени объясняется несколькими причинами.

1. Во всем мире миллионы людей инфицированы *вирусом гепатита С* (HCV). Только у сравнительно небольшой их части (примерно у 25%), вероятно, развивается выраженный фиброз или цирроз, максимальная распространенность которого ожидается в 2010 – 2015 гг. Существующие методы лабораторного анализа сыворотки крови не позволяют выявить лиц с риском развития прогрессирующего фиброза.

Таким образом, у постоянно увеличивающегося числа больных возрастает потребность в биопсии печени с целью оценки фиброза.

Если будут разработаны неинвазивные методы, действительно позволяющие исключить наличие выраженного фиброза, то этим больным не потребуются противовирусная терапия. Более того, они смогут находиться под постоянным наблюдением, подтверждающим отсутствие прогрессирования фиброза.

2. Увеличивающееся число данных, убедительно свидетельствую-

щих об обратимости фиброза, позволяет считать, что тщательный анализ может позволить рассчитывать на успех лечения даже при тяжелом течении заболевания.

3. В ожидании прогресса антифибротической терапии появится потребность в раннем и постоянном мониторинге за ответом на лечение, позволяющем оценить эффективность и оптимизировать применяемые дозы препаратов. Возможность осуществления такого частого контроля существенно превышает возможности чрескожной или трансъюгулярной биопсии печени.

### Современные методы оценки фиброза

Анализ биоптатов печени путем окраски соединительной ткани длительное время считается «золотым» стандартом оценки морфологической структуры печени, активности ее болезни и фиброза. Биопсия потенциально расценивается как фактор риска осложнений и летального исхода. Поэтому она имеет ряд противопоказаний.

Прежде всего при диффузных поражениях печени в трактовании полученного материала возможна ошибка в установлении стадии фиброза (обычно не более чем на одну стадию). Ошибка в оценке биоптата возможна также при получении небольшого количества материала, содержащего всего один или два портальных тракта или в котором содержатся узелки из гепатоцитов, но они не окружены матриксом.

Кроме того, у морфологов, оценивающих биоптаты, могут быть разночтения (встречающиеся примерно в 20% случаев) в оценке степени фиброза. Более того, биопсия печени представляет лишь статичные данные, не отражает баланс между продукцией и деградацией матрикса и, наконец, материалы биопсии не позволяют в полной мере оценить патогенетические механизмы, определяющие развитие патологического процесса.

В современных клинических исследованиях фиброз в биоптатах печени обычно оценивают с использованием цифровых систем *Metavir* или *Ishak*. Количественная оценка в системе *Metavir* использует пять стадий:

F0 – норма;

F1 – портальный фиброз;

F2 – небольшое количество фиброзных септ;

F3 – много септ;

F4 – цирроз.

Система *Metavir* достоверна и воспроизводима. Использование только четырех стадий приводит к более высокому совпадению заключений разных морфологов, чем количественная оценка по системе *Ishak*.

В системе *Ishak* выделено шесть стадий, включающих оценку как фиброза, так и активности процесса, то есть воспаления. Большее число стадий предполагает и большую дифференциацию наблюдаемых изменений, но это создает предпосылки для несовпадений заключений. Эта система также высокодостоверна, но она не всегда используется в ее первоначальном виде.

При количественном анализе биоптатов с окраской соединительной ткани, особенно с применением *пикросириуса красного*, можно использовать компьютерную морфометрию. Хорошо воспроизводимая, морфометрия тем не менее не оценивает патогенез фиброза в динамике и склонна к тем же самым ошибкам, как и любая другая система количественной (цифровой) оценки.

### Требования к сывороточным маркерам фиброза

Возможным приложением при использовании неагрессивных маркеров могут быть первичная оценка и контроль противовирусной и антифибротической терапии. Кроме того, указанные маркеры могут дополнительно обеспечивать новую информацию, касающуюся как прогрессирования, так и регрессии фиброза.

Идеальный сывороточный маркер должен отвечать нескольким требованиям. Он должен быть специфичным для печени, независимым от метаболических сдвигов, легко определяться и подвергаться минимальным отклонениям при нарушениях мочевого выведения и экскреции желчи.

Сывороточный маркер должен отражать формирование фиброза при всех вариантах хронической патологии печени, коррелировать с изменениями состава матрикса и быть достаточно чувствительным тестом для определения разных стадий фиброза, начиная с минимального и заканчивая ЦП. Эти маркеры должны также отражать реакцию на успешное лечение с применением антифибротической терапии.

### Современные сывороточные маркеры фиброза печени

Современные методы исследования содержания в сыворотке крови единичных молекул матрикса или их фрагментов неспецифичны для патологии печени. Они могут отражать нарушение печеночного клиренса и часто недооценивают «немой» ЦП, так как лучше коррелируют с воспалением. Фиброз печени годами может протекать бессимптомно, причем показатели многих проб выходить за пределы нормы лишь на поздних стадиях патологического процесса. Они не позволяют дифференцировать разные стадии фиброза.

Оценка этих тестов непосредственно не связана с патогенезом изменений клеток, свойственных фиброзу печени, а скорее отражают синтетическую способность или развитие воспаления в печени. Более того, некоторые физиологические состояния, например рост или фибротический процесс в легких, также ассоциируются с увеличением уровня маркеров фиброза.

Ни один из маркеров не соот-

ветствует критериям, достаточным для использования в обычной клинической практике. Отдельные маркеры часто коррелируют с развивающимся фиброзом у большой группы пациентов, но этого бывает недостаточно для индивидуальной оценки фиброза у конкретного больного, особенно при продолжительном динамическом наблюдении за ним.

Однако последние наблюдения свидетельствуют о том, что исследование нескольких маркеров в одной и той же пробе сыворотки позволяет с большой вероятностью дифференцировать минимальные изменения от выраженного фиброза. Эти исследования направлены на определение продуктов распада составных элементов и ферментов ВКМ, регулирующих их образование. К ним относятся:

а) определение гликопротеинов, содержащих антитела к гиалуроновой кислоте, ламинину или ундулину;

б) пропептидов, образующихся в результате расщепления молекул ВКМ и включенных в рубцовую ткань; в их числе, например, пропептиды коллагенов I, III и IV типов;

в) ферментов, участвующих в синтезе ВКМ, включая лизилоксидазу, пропилгидроксилазу и лизилгидроксилазу.

В проводящемся в Европе мультицентровом исследовании разрабатывается диагностическая панель по определению маркеров фиброза, включая коллагены IV, VI и XIV типов, тенасцин (*неколлагеновый гликопротеин*), ундулин, ламинин P1, гиалуроновую кислоту, ТИМП-1 (*тканевой ингибитор металлопротеиназы 1*), ММП-2 (*матриксная металлопротеиназа 2*) и коллаген.

По предварительным данным, суммарная оценка полученных данных позволяет дифференцировать начальные стадии фиброза от поздних, но не выявляет различий в промежуточных стадиях. Большой интерес вызывают буду-

щие результаты проспективных наблюдений.

### Другие неинвазивные маркеры

По данным Т. Poynard и соавт. [5], развитие фиброза при хронической HCV-инфекции хорошо отражает индекс, включающий клинические и лабораторные материалы. Этот индекс объединяет данные по активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), содержанию  $\alpha_2$ -макроглобулина, гаптоглобина,  $\gamma$ -глобулина, общего билирубина и аполипопротеина А.

Формула вычисления предложенного индекса неспецифична и для доказательства ее валидности необходима независимая проверка.

### Естественное течение и факторы риска фиброза

Естественное течение фиброза лучше всего изучено при вирусном гепатите С и стеатогепатите, включая алкогольную болезнь печени и *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ). Формирование ЦП в типичных случаях растягивается на много лет и даже десятилетий, хотя имеются известные исключения:

1) в случаях неонатальной болезни печени у детей с билиарной атрезией уже при рождении могут присутствовать выраженный фиброз и паренхиматозное поражение;

2) у части больных, которым произведена трансплантация печени по поводу ЦП, вызванного HCV или *вирусом гепатита В* (HBV), может развиваться быстро прогрессирующий холестаз и в течение нескольких месяцев рецидив цирроза, требующих ретрансплантации.

Четкого объяснения этим случаям «молниеносного фиброза» не существует, но эти наблюдения свидетельствуют о том, что фиброз не всегда отличается медленно

прогрессирующим течением. Механизмы, ответственные за быстрое развитие ЦП, не известны, но они могут иметь решающее значение для понимания принципов лечения фиброза.

### Вирус гепатита С

Особенности развития фиброза печени, вызванного инфицированием HCV, подробно изучены во многих клинических исследованиях, использовавших стандартные методы оценки фиброза. Заболевание отличается чрезвычайно вариабельным течением – от десятилетней продолжающейся виремии со слабо выраженным фиброзом до быстрого (в течение 10–15 лет) формирующегося цирроза. Примечательно, что не вирусные факторы, а особенности пациента определяют прогрессирование фиброза при инфицировании HCV. Это положение подтверждается следующими данными:

1) вирусная «нагрузка» и генотип вируса не коррелируют с фиброзом, хотя эти факторы во многом определяют реакцию на противовирусное лечение;

2) с риском развития фиброза коррелирует содержание некоторых биологически активных факторов, присущих конкретному пациенту (например, трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  и ангиотензина);

3) решающее значение имеет иммунный фенотип хозяина, поскольку более быстрое прогрессирование наблюдается у больных с врожденными иммунодефицитами, чем в случаях, вызванных ВИЧ-инфекцией или применением иммуносупрессивных препаратов.

У мышей фенотип Т-хелперов 2-го типа (Th2) четко коррелирует с фиброгенной активностью, что послужило основанием для использования количественных свойств некоторых локусов (QTL) для идентификации определенных генов с риском развития фиброза у этих животных.

К числу факторов риска более

быстрого прогрессирования HCV относятся:

а) пожилой возраст пациента в момент инфицирования;

б) сочетанные заболевания печени, вызванные HBV или употреблением алкоголя (более 50 г/сут);

в) мужской пол;

г) высокий индекс массы тела, сочетающийся со стеатозом печени;

д) ВИЧ инфекция или медикаментозная иммуносупрессия после трансплантации печени

е) перегрузка железом.

Поскольку обычные клинические показатели не позволяют дифференцировать минимальный фиброз от тяжелого, представление о факторах риска и продолжительности инфекции имеет очень важное клиническое значение.

Таким образом, при хроническом инфицировании HCV в случаях, когда известно время заражения и затем через какое-то время произведена биопсия, можно вычислить (по предложению Т. Ронпард) скорость прогрессирования фиброза за год (с использованием количественной системы *Metavir* оценки выраженности цирроза по формуле:

$$\frac{\text{Фиброз, выраженный в Metavir единицах (0 - 4)}}{\text{Продолжительность инфекции (в годах)}}$$

Например, у больного, по данным биопсии, стадия F2 (8 лет назад инфицирован при гемотрансфузии) =  $2F/8$  лет. Следовательно, прогрессирование фиброза составляет 0,250 единиц в год. Время развития ЦП (то есть стадия F4) =  $4/\text{прогрессирование фиброза за год} = 16$  лет.

В приведенном примере продолжительность инфицирования установлена с большой точностью. Часто сроки инфекции не могут быть точно определены, например, у человека средних лет с краткой историей использования наркотиков в молодые годы. В этих случаях для определения сроков прогрессии могут быть использованы данные динамики в двух биопсий, выполненных через

определенный временной интервал.

Важно отметить, что определение риска по Т. Ронпард не имеет общепринятого признания. В частности, отмечается, что у некоторых больных риск прогрессирования фиброза в действительности ниже показателя, вычисляемого по предлагаемой формуле. Более того, с большой вероятностью прогрессирование фиброза, особенно в поздних стадиях, развивается не линейно и в более короткие сроки.

В случае развития ЦП и его осложнений прогноз определяется по широко распространенным системам. К числу относятся система *Child-Pugh* и модель финальной стадии болезни печени (*MELD – model for end-stage liver disease*), не зависящей от этиологии болезни.

### Вирус гепатита В

Темпам прогрессирования фиброза при хроническом инфицировании HBV посвящено несколько исследований. В целом с развитием фиброза коррелирует активность воспаления, определяющаяся вирусными факторами, включая статус по HBeAg.

По данным М. Kobayashi и соавт., прогрессирование фиброза коррелирует с генотипом HBV. У части больных может развиваться быстро прогрессирующий «фиброзирующий холестатический гепатит». В этих случаях не выделены ни факторы риска, ни этиологические, клеточные или молекулярные детерминанты, определяющие особенности развития этой формы поражения печени.

Однако, очевидно, что снижение вирусной нагрузки в ответ на противовирусное лечение может сопровождаться выраженным улучшением не только биохимических показателей и морфологической картины воспаления, но и течения фиброза.

## Алкогольная болезнь печени

У больных, продолжающих прием алкоголя, существенно выше вероятность прогрессирования фиброза. Кроме того, стеатогепатит часто ассоциируется с двумя клиническими признаками: высоким индексом массы тела и повышенным содержанием глюкозы в сыворотке, которые при алкогольной болезни печени рассматриваются как факторы риска фиброза.

По морфологическим данным, наличие периферического фиброза (центрального гиалинового склероза) сопровождается большим риском развития ЦП, особенно при продолжающемся употреблении алкоголя.

## Неалкогольный стеатогепатит

Убедительных проспективных материалов о естественном течении, факторах риска и скорости прогрессирования фиброза при НАСГ пока нет. У больных с признаками только стеатоза и без воспаления наблюдается доброкачественное течение процесса в сроки не менее 19 лет. Однако не ясно, относятся ли эти случаи к собственно стеатогепатиту или они являются лишь предшественниками НАСГ.

У больных с длительно существующим НАСГ спонтанное морфологическое улучшение наблюдается очень редко. По данным трех совместных наблюдений, из 26 больных, прослеженных в динамике в течение 9 лет, у 27% отмечено прогрессирование фиброза, у 19% – развитие ЦП, но ни в одном случае не выявлено обратное развитие фиброза.

Риск развития фиброза и скорость его прогрессирования име-

ют ведущее значение при отборе больных для клинических исследований, поскольку возможность прогрессирования процесса с формированием ЦП является важнейшим клиническим последствием НАСГ.

В настоящее время разработаны системы определения степени и стадии поражения печени при НАСГ. Они позволяют стандартизовать полученные материалы и ответить на перечисленные жизненно важные вопросы.

Выраженное ожирение (индекс массы тела более 28 кг/м<sup>2</sup>) коррелирует с тяжестью фиброза и риском развития цирроза. К другим факторам риска относятся некро-воспалительная активность с показателем АлАТ, превышающим две нормы, и (или) отношением показателей активности АсАТ/АлАТ выше 1, возраст пациента старше 45 лет, высокое содержание триглицеридов, резистентность к инсулину и (или) сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия.

V. Ratziu и соавт. предложили клинико-биологическую цифровую систему оценки риска фиброза, включающую сочетание возраста пациента, показателей индекса массы тела, содержания триглицеридов и активность АлАТ. По их наблюдениям, эта прогностическая система позволяет в 100% случаев исключить возможность развития выраженного фиброза.

## Обратимость фиброза и цирроза

По единодушному мнению, фиброз является обратимым состоянием. Во всех случаях благоприятное течение фиброза и даже ЦП отмечали после устранения причины, вызывающей поражение печени. В частности, это могло быть связано

с эрадикацией HBV или HCV, декомпрессией заблокированного желчного протока при хроническом панкреатите или в результате иммуносупрессивной терапии аутоиммунной болезни печени.

Кроме того, имеется много убедительных доказательств обратимости процесса на моделях ЦП у животных, позволяющих понять ведущие механизмы формирования изучаемой патологии.

В ранее выполненных работах отмечена положительная динамика фиброза после лечения HCV. В более поздних исследованиях наблюдали обратное развитие ЦП после эрадикации HCV в результате лечения интерфероном  $\alpha$  и рибавирином.

Среди большой группы больных, успешно леченных этой комбинацией противовирусных препаратов, у 150 человек с циррозом в половине случаев отмечали уменьшение цифрового показателя фиброза, определяемого по системе *Metavir*. У некоторых больных этот регресс соответствовал снижению индекса фиброза на 2 и более балла. К факторам, способным воздействовать на обратимость процесса, относятся:

1) продолжительность существования цирроза, которая может отражать длительность периода развития структурообразующего коллагена, по мере развития которого наблюдается снижение чувствительности к вызывающим деградацию ферментов;

2) общее содержание коллагена и других фиброгенных молекул, которые могут вызывать образование крупных фиброзных масс, не поддающихся воздействию ферментов;

3) снижение экспрессии ферментов, вызывающих деградацию матрикса, или стойкое повышение уровня белков, подавляющих функцию этих ферментов.

## Список литературы

1. Anania F. Leptin, liver and obese mice-fibrosis in the fat line // *Hepatology*. – 2002.

– Vol. 36. – P. 246–248.

2. Arthur M.J.P. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C // *Gastroenterology*. – 2002. –

Vol. 122. – P. 1525–1528.

3. Falck-Ytter Y., Younossi Z.M., Marchesini G., McCullough A.J. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syn-

dromes // *Semin. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 21. – P. 17–26.

4. *Friedman S.L.* Liver fibrosis – from bench to bedside // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38. – P. 38–53.

5. *Imbert-Bismut F., Ratziu V., Pieroni L.* et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 1069–1075.

6. *Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C.* et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological acti-

vity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology.* – 1981. – Vol. 1. – P. 431–435.

7. *Kobayashi M., Arase Y., Ikeda K.* et al. Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes, A, B, and, C // *J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37. – P. 35–39.

8. *Poynard T., Bedossa P., Opolon P.* et al. // Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 825–832.

9. *Ratziu V., Giral P., Charlotte F.* et al. Liver fibrosis in overweight patients // *Gastro-*

*enterology.* – 2000. – Vol. 118. – P. 1117–1123.

10. *Shi Z., Wakil A.E., Rockey D.C.* Strain-specific differences in mouse hepatic wound healing are mediated by divergent T helper cytokine responses // *Proc. Nat. Acad. Sci USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 10663–10668.

11. *Smart D.E., Vincent K.J., Arthur M.J.* et al. JunD regulates transcription of the tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and interleukin-6 genes in activated hepatic stellate cells // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 24414–24421.





УДК (616.831.322-004-06:616.36)-07

# Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии

А.О. Буеверов, М.В. Маевская

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

*Печеночная энцефалопатия (ПЭП) у больных циррозом нередко протекает латентно или в атипичной форме, что диктует необходимость ее активного выявления, в частности с использованием психомоторных тестов. У больных алкогольным циррозом клиническая картина энцефалопатии во многих случаях обусловлена портокавальным шунтированием на фоне цирротической трансформации печени. Своевременная элиминация триггерных (пусковых) факторов и адекватное лечение ПЭП позволяют улучшить прогноз пациента и качество его жизни.*

**Ключевые слова:** цирроз печени, энцефалопатия, лечение.

**Н**а первый взгляд, печеночная энцефалопатия (ПЭП) представляет собой известное осложнение цирроза печени (ЦП), диагностика и лечение которого хорошо изучены и успешно применяются в клинике. Вместе с тем нельзя игнорировать два объективных обстоятельства:

1) врачи поликлинического звена осведомлены о ПЭП больше теоретически и самостоятельно отражают этот синдром в диагнозе весьма редко;

2) у пациентов с анамнестическим указанием на злоупотребление алкоголем любая энцефалопатия часто трактуется как алкогольная, что подразумевает обычно воздержание от активных лечебных мероприятий. В связи с этим целесообразно еще раз вернуться к вопросу о многообразии вариантов клинического течения ПЭП.

Энцефалопатия определяется как патологическое изменение

функций головного мозга невоспалительного генеза, вызванное различными факторами и проявляющееся разнообразными нервно-психическими нарушениями. Под термином ПЭП понимают весь комплекс церебральных нарушений, развивающихся вследствие острого или хронического поражения печени. Потенциально обратимые неврологические и психические нарушения варьируют по интенсивности и могут наблюдаться в различных комбинациях, что позволяет выделить стадии ПЭП, которые, по сути, с учетом их обратимости, являются степенями тяжести клинического течения.

## Основные патогенетические механизмы

В развитии ПЭП могут участвовать два механизма:

1) наличие тяжелого острого или хронического заболевания пе-

чени, сопровождающегося выраженным снижением ее детоксицирующей функции (обуславливает развитие «эндогенной», или «истинной» ПЭП);

2) формирование функциональных или анатомических шунтов между системами портального и общего кровообращения, ведущее к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения в головной мозг (обуславливает развитие *портосистемной энцефалопатии* – ПСЭП).

Эндогенная ПЭП в «чистом» варианте развивается при *фульминантной печеночной недостаточности* (ФПН) как результат гибели большей части паренхимы печени. В основе ПЭП при ЦП лежит ПСЭП, хотя определенная роль принадлежит и снижению способности печени к обезвреживанию кишечных токсинов. Знание патогенетических факторов ПЭП важно для выбора оптимального метода лечения (табл. 1).

Таблица 1. Патогенетические факторы печеночной энцефалопатии

<p><b>1. Эндогенные нейротоксины (↑)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аммиак</li> <li>• Меркаптаны, производные метионина</li> <li>• Коротко- и среднецепочечные жирные кислоты</li> <li>• Фенолы</li> </ul> <p><b>2. Аминокислотный дисбаланс</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ароматические аминокислоты (↑):                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– фенилаланин, тирозин, метионин, триптофан</li> </ul> </li> <li>• аминокислоты с разветвленной цепью:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– лейцин, изолейцин, валин (↓)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>3. Нарушение баланса нейротрансмиттеров</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ложные нейротрансмиттеры (↑):                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– октопамин, фенилэтаноламин и др.</li> </ul> </li> <li>• возбуждающие нейротрансмиттеры (↓):                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– дофамин, норадреналин</li> </ul> </li> <li>• тормозные нейротрансмиттеры (↑):                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– серотонин, ГАМК</li> </ul> </li> </ul> <p><b>4. Изменения постсинаптических рецепторов</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Активность бензодиазепиновых рецепторов (↑)</li> <li>• Пикротоксин</li> </ul> <p><b>5. Нарушение функции гематоэнцефалического барьера</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение проницаемости</li> <li>• Нарушение транспорта энергетических субстратов</li> </ul>
---

Многолетнее изучение патогенеза ПЭП позволяет прийти к выводу, что, по всей видимости, рассмотренные механизмы действуют комплексно. Комбинация неблагоприятных факторов у больного с острой или хронической патологией печени ведет к развитию комплекса нервно-психических нарушений, обозначаемых как ПЭП.

Вместе с тем многочисленные результаты исследований дают основание утверждать роль аммиака как одного из важнейших нейротоксических метаболитов. Наиболее значительные количества аммиака образуются вследствие дезаминирования аминокислот в печени. Дополнительными его источниками могут быть мышцы, почки и пищеварительный тракт. Являясь основным источником аммиака, печень в то же время служит главным местом его обезвреживания за счет синтеза мочевины в функционирующем в перипортальных гепатоцитах орнитиновом цикле. Меньшая часть аммиака участвует в синтезе глутамина в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге.

Болезни печени ведут как к снижению скорости детоксикации аммиака, так и к избыточному поступ-

лению последнего в системную циркуляцию за счет портокавального шунтирования. Накопление аммиака в головном мозге обуславливает нарушение синтеза белков астроцитов, снижение активности нейрональных хлорных каналов, подавление образования АТФ и возбуждающих нейротрансмиттеров – глутамата и аспартата.

Важное значение для клинициста имеет знание разрешающих (триггерных) факторов, действие которых

приводит к дебюту или углублению выраженности ПЭП (табл. 2).

### Клинические формы

Выделяют пять основных форм ПЭП (табл. 3).

1. ПСЭП у больных ЦП следует дифференцировать с *псевдопортосистемной энцефалопатией*, описанной Н. Kalk в 1958 г. и известной также под названиями «ложная печеночная кома» и «электролитная кома». Ведущая роль в патогенезе псевдопортосистемной энцефалопатии принадлежит электролитному дисбалансу, представленному гипонатриемией и (или) гипонатриемией, а также гипомагнемией, обуславливающих гипотоническую дегидратацию клеток головного мозга. Наиболее частая причина «элетролитной комы» – передозирование петлевых диуретиков.

2. У алкоголиков в круг дифференциального диагноза ПСЭП необходимо включать также *энцефалопатию Вернике (Гайе–Вернике)*, представляющую собой острое или подострое поражение среднего мозга и гипоталамуса вследствие дефицита витамина В<sub>1</sub>. Реже дефицит тиамина обуславливают многократная рвота, мальабсорбция, хронический гемодиализ.

Клиническая симптоматика вклю-

Таблица 2. Триггерные факторы печеночной энцефалопатии

<p><b>1. Поступление белка (↑)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Богатая белком диета (7–10%)</li> <li>• Желудочно-кишечное кровотечение (25–30%)</li> </ul> <p><b>2. Катаболизм белка (↑)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гиперглюкагонемия</li> </ul> <p><b>3. Факторы, снижающие детоксицирующую функцию печени</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Алкоголь, лекарства, экзо- и эндотоксины, инфекции (10–18%)</li> <li>• Запор</li> </ul> <p><b>4. Фактор некроза опухоли α – TNF-α (↑)</b></p> <p><b>5. Связывание ГАМК-рецепторов (↑)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Производные бензодиазепина, барбитуровой кислоты, фенотиазина (10–15%)</li> </ul> <p><b>6. Метаболические нарушения</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ацидоз, азотемия (25–30%)</li> <li>• Гипогликемия</li> </ul> <p><b>7. Электролитные нарушения</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Калий (↓), натрий (↓), магний (↓), марганец (↑)</li> </ul> <p><b>8. Циркуляторные нарушения</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиповолемия, гипоксия</li> </ul> <p><b>9. Подавление синтеза мочевины</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Диуретики (25–30%), цинк (↓), ацидоз</li> </ul>
--

Таблица 3. Клинические формы печеночной энцефалопатии

1. Синдром Рейе
2. Дефицит ферментов орнитинового цикла
  - Гипераммониемия I и II типов
3. Псевдопортосистемная энцефалопатия
4. Фульминантная печеночная недостаточность
5. Портосистемная энцефалопатия
  - Субклиническая (латентная)
  - Острая
  - Острая рецидивирующая
  - Хроническая персистирующая
  - Хроническая рецидивирующая

чает рвоту, нистагм, гипотермию, нарушения сознания вплоть до комы, по выходе из комы – офтальмоплегию и атаксию. Лечение и профилактика предусматривают введение витамина В<sub>1</sub> в высоких дозах. При несвоевременно начатом лечении летальность достигает 50%.

3. Латентная ПСЭП трудна для диагностики, так как характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики, а также изменений при регистрации спонтанной электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Однако распознавание этой формы важно по двум причинам:

1) частота латентной ПСЭП у больных ЦП достигает 50–70%, то есть представляет наиболее частое осложнение заболеваний печени вне зависимости от этиологии;

2) латентная ПСЭП сопровождается неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, в том числе при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций.

С целью ранней диагностики ПСЭП в клинической практике широко применяются психометрические тесты: связи чисел (табл. 4), число-буква, линии, почерка, арифметический, пересказа и др.

Следует учитывать, что за простотой и удобством психометриче-

ских тестов скрываются определенные недостатки, к которым в первую очередь относится влияние на их результаты многочисленных экзогенных и эндогенных факторов. Вероятность гиподиагностики ПСЭП можно свести к минимуму, используя несколько тестов у одного пациента и интерпретируя результаты в комплексе.

4. Острая и острая рецидивирующая формы ПСЭП проявляются клинической манифестацией энцефалопатии у больного хроническим заболеванием печени. Как правило, у таких пациентов имеется фоновая латентная ПСЭП, которая остается нераспознанной при отсутствии целенаправленного диагностического поиска.

Манифестация может быть различной степени выраженности – от I до IV стадии (см. ниже) и нередко, хотя и не всегда, обусловлена действием одного или нескольких триггерных факторов. Элиминация разрешающего фактора и терапевтические мероприятия обычно ведут к ликвидации всех клинических симптомов.

5. Хроническая персистирующая ПСЭП наблюдается редко, преимущественно у больных с выраженными портосистемными коллатеральями, в том числе созданными в результате хирургического

вмешательства. Помимо типичной психоневрологической симптоматики наблюдаются постепенно проявляющиеся симптомы миелопатии: атаксия, хореоатетоз, паралигия, колющие или сверлящие боли. Нарушения обычно необратимы и ведут к церебральной атрофии и деменции.

### Клинические стадии

Определение стадии ПЭП имеет важное значение для оценки прогноза болезни пациента, так как этот критерий входит в наиболее надежную систему определения тяжести клинического течения ЦП – функциональную классификацию Чайльда–Пью.

Как уже отмечалось, стадии ПЭП, в сущности, являются степенями тяжести ввиду их потенциальной обратимости. Симптомы, характеризующие ПЭП 0–IV стадии, суммированы в табл. 5.

Для ПЭП II–III стадий характерен так называемый хлопающий тремор, или астериксис, проявляющийся быстрыми сгибательными и разгибательными движениями в лучезапястных суставах.

ПЭП также сопровождается изменениями ЭЭГ, которые становятся явными на II стадии: уплощение кривой альфа-ритма, затем появление тета- и дельта-активности. При ПЭП 0–I стадий ЭЭГ-диагностика осуществляется с использованием зрительных вызванных потенциалов.

С целью оценки состояния сознания больного с ПЭП, в том числе в динамике на фоне терапии, может также применяться шкала Глазго (табл. 6). Сумма баллов определяет сознание пациента от ясного (15 баллов) до атонической комы (3 балла).

Представляется целесообразным особо остановиться на проблеме так называемой алкогольной энцефалопатии, которая на самом деле представлена весьма гетерогенной группой патологических состояний: от острой этаноловой интоксикации и абстинентного синдрома до алкогольной деменции.

Таблица 4. Интерпретация результатов теста связи чисел

Время, с	Баллы	Стадия ПЭП
< 40	0	Нет
41–60	1	0–I
61–90	2	I, I–II
91–120	3	II
> 120	4	II–III

Таблица 5. Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
0 (латентная)	Не изменено	Концентрация ↓ Память ↓ (выявляются при целенаправленном исследовании)	Не изменено	Время выполнения психометрических тестов ↑
I	Дезориентация Нарушение ритма сна и бодрствования	Логическое мышление ↓ Внимание ↓ Способность к счету ↓	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия (+)
II	Сомноленция	Дезориентация во времени Способность к счету ↓↓	Апатия, агрессия, адекватная реакция на внешние раздражители	Астериксис (+), выраженная дизартрия (++) гипертонус
III	Сопор	Дезориентация в пространстве Амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис (++) нистагм, ригидность
IV	Кома	—	—	Атония, арефлексия, отсутствие реакции на боль

Таблица 6. Шкала комы Глазго

Критерий	Баллы
1. Открывание глаз:	
– спонтанное .....	4
– на звук .....	3
– на боль .....	2
– нет ответа .....	1
2. Речь:	
– связанная .....	5
– отдельные фразы .....	4
– отдельные слова .....	3
– бормотание .....	2
– отсутствует .....	1
3. Движения:	
– по команде .....	6
– локализация боли .....	5
– отдергивание конечности на боль .....	4
– патологические сгибательные движения .....	3
– патологические разгибательные движения .....	2
– отсутствуют .....	1
Сумма .....	3–15

Несомненный интерес представляет исследование Romier Layrargues и соавт. [8], в которое было включено 22 пациента с алкогольным ЦП и 20 – с ЦП неалкогольной этиологии. Контрольную группу составили 42 здоровых добровольца. Все участники исследования были сравнимы по возрасту и уровню образования, а больные циррозом – также по классу Чайльда–Пью. У 67% пациентов выявлены изменения по крайней мере одного психомоторного теста. Различия между группами больных алкогольным и неалкогольным

циррозом оказались недостоверными.

Приведенные результаты исследования указывают на важную роль поражения печени в развитии патологии головного мозга у алкоголиков. В этом отношении заслуживают внимания публикации De Waele и соавт. [5], в которых продемонстрировано достоверно большее потребление алкоголя в ситуации свободного выбора крысами с искусственно наложенным портокавальным анастомозом. Более того, влечение к алкоголю у данной группы крыс ослабевало

на фоне применения антагониста опиоидов налоксона.

Таким образом, всем пациентам с анамнестическими указаниями на хроническое злоупотребление алкоголем требуется обязательное исключение поражения печени, которое нередко протекает без какой-либо клинической симптоматики.

### Прогноз

ПЭП – один из важнейших факторов, определяющих прогноз заболевания печени. При ПСЭП, развивающейся у больных ЦП, прогностическое значение оценить труднее, чем при ФПН, в первую очередь вследствие влияния многочисленных дополнительных факторов.

Однако в литературе имеются статистические сведения, позволяющие приблизительно определить ближайший прогноз больного с ПСЭП. При ПЭП 0–I стадий в текущую госпитализацию выживаемость приближается к 100%. Однако она прогрессивно ухудшается с углублением стадии энцефалопатии: при II стадии выживаемость составляет 60–75%, при III–IV – в среднем 30%; 10–20% пациентов остаются в живых после первого эпизода печеночной комы. Прогноз также зависит от ряда дополнительных факторов.

- Эндогенная печеночная кома

(вследствие потери паренхимы печени) имеет худший прогноз по сравнению с экзогенной (вследствие сброса нейротоксинов кишечного происхождения по портосистемным шунтам).

- Важнейшее значение принадлежит объему остаточной паренхимы печени (косвенно определяется по выраженности печеночной недостаточности).

- На прогноз могут влиять этиология поражения печени и выраженность коллатерального кровообращения.

- Вероятность неблагоприятного исхода выше в пожилом возрасте и при сопутствующих заболеваниях.

- Следует учитывать возможность и скорость элиминации триггерных факторов (см. выше); в первую очередь это относится к остатке желудочно-кишечного кровотечения.

- Существенно улучшает прогноз своевременно начатое адекватное лечение ПЭП.

## Подходы к лечению

### Базисные мероприятия

1. *Элиминация этиологического фактора заболевания печени* – в тех случаях, когда это возможно (например, в случае алкогольного цирроза). При циррозах вирусной этиологии назначение  $\alpha$ -интерферона нередко вызывает усиление ПЭП, что ограничивает его применение. Однако при ЦП в исходе НВУ-инфекции может с успехом применяться нуклеотидный аналог *ламивудин*, подавляющий активность вируса и, как следствие, улучшающий функциональное состояние печени.

2. *Элиминация триггерных и отягощающих факторов ПЭП*: остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции и т. д.

3. *Санация кишечника*. Очищение толстой кишки преследует цель

удаления азотсодержащих субстанций, особенно важного в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора.

Эффективно применение *высоких клизм*, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. Это может быть достигнуто путем перемены положения тела пациента: введение раствора начинают в положении больного на левом боку, затем продолжают в позиции на спине с приподнятым тазом и завершают в положении на правом боку.

Общий объем вводимого раствора должен быть не менее 1000 мл дважды в день. В качестве растворов применяются *натриево-ацетатный буфер* (рН 4,5) или *лактuloза* (300 мл на 700 мл воды).

*Пероральные слабительные средства* при выраженной ПЭП лучше вводить через назогастральный зонд. Инфузия 1000 мл 10% раствора *маннитола* в течение 60–90 мин, вызывая осмотическую диарею, обеспечивает практически полную элиминацию кишечного содержимого на протяжении последующих 3–4 ч.

В случае желудочно-кишечного кровотечения маннитол следует вводить через зонд до выделения чистого раствора из прямой кишки. Помимо маннитола могут применяться 20–30% раствор *сульфата магния* (50–100 мл), а также комплексный раствор, состоящий из *гидрокарбоната натрия, хлорида натрия, хлорида калия, сульфата натрия и полиэтиленгликоля*.

4. *Диета*. У больных с любой стадией ПЭП целесообразно *ограничение поступления белка с пищей*. При латентной ПЭП белок рекомендуется ограничить приблизительно до 40 г/сут (0,6 г/кг массы тела), на I–II стадиях – до 30 г/сут (0,4 г/кг). На III–IV стадиях оптимален перевод пациента на зондовое и парентеральное питание с содержанием белка около 20 г/сут.

Белок в рационе больного ПЭП должен быть представлен преимущественно протеинами раститель-

ного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. Растительные белки более богаты орнитинном и аргинином и содержат меньше метионина и ароматических аминокислот. В отдельных случаях из рациона должны быть полностью исключены мясо, рыба, яйца и сыры. В то же время длительное и резкое ограничение белка способствует распаду эндогенных протеинов, ведущее к повышению концентрации азотсодержащих соединений в крови, поэтому после улучшения состояния поступление пищевого белка следует увеличивать в среднем на 10 г в 3 дня.

После ликвидации признаков ПЭП (в том числе по результатам психометрических тестов) суточное количество белка может быть доведено до 80–100 г/сут (1–1,5 г/кг). Необходимо учитывать, что у каждого больного ЦП свой порог переносимости пищевого белка. При белковой интолерантности его дефицит нужно восполнять парентеральными инфузиями.

*Калорийность пищи* (1800–2500 ккал/сут) обеспечивается адекватным поступлением жиров (70–140 г) и углеводов (280–325 г). Углеводы способствуют уменьшению концентрации аммиака и триптофана в плазме крови. Однако следует помнить, что больным ЦП свойственно развитие нарушения толерантности к глюкозе, что иногда требует назначения инсулина. Применение фруктозы, сорбитола и ксилитола нецелесообразно вследствие повышенного риска лактат-ацидоза.

Пища больного ЦП должна также содержать адекватные количества витаминов и микроэлементов; при нарушении всасывания жирорастворимых витаминов показано их парентеральное введение.

### Медикаментозная терапия

*Лактулоза*. Представляя собой невсасывающийся дисахарид (1,4- $\beta$ -галактозид-фруктоза), лактулоза снижает внутрикишечный рН, препятствует размножению бактерий-

аммониепродукторов, всасыванию аммиака и аминокислот содержащих соединений, расщеплению глутамин в слизистой оболочке кишки.

Лактулоза назначается 2–3 раза в сутки, ее дозирование индивидуально. В качестве простого, но надежного критерия эффективности рассматривается увеличение частоты стула до 2–3 раз в сутки. Наступление этого эффекта отражает снижение рН содержимого толстой кишки < 6,0.

Побочные эффекты лактулозы включают тошноту, рвоту, потерю аппетита, вздутие живота, диарею и тенезмы. Длительная диарея может приводить к дегидратации и электролитному дисбалансу. Поэтому при подборе дозы следует придерживаться правила, относящегося к частоте стула: «не реже чем два, не чаще чем три». Некоторые пациенты плохо переносят лактулозу из-за ее сладкого вкуса. Для улучшения вкусовых качеств рекомендуется добавление лимонного сока.

*Промежуточные метаболиты цикла мочевины.* К этой группе относятся L-орнитин-L-аспартат, L-орнитин- $\alpha$ -кетоглутарат и аргинин-малат.

Получивший наибольшее распространение **L-орнитин-L-аспартат (Гепта-Мерц)** выпускается как в виде раствора для внутривенной инфузии, так и в форме гранулята для перорального приема.

Можно выделить следующие взаимодополняющие механизмы действия Гепта-Мерца:

1) в перипортальных гепатоцитах орнитин стимулирует активность орнитинкарбамоилфосфатсинтетазы I – первого фермента орнитинового цикла, следствием которого является детоксикация аммиака и синтез мочевины;

2) в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге аспартат стимулирует глутаминсинтеза-

зу, что также ведет к связыванию избытка аммиака;

3) орнитин и аспартат включаются в качестве субстратов в орнитиновый цикл.

Стандартная схема применения предусматривает внутривенное капельное введение 20–30 г препарата в течение 7–14 дней с последующим переходом на пероральный прием 9–18 г в сутки. Для достижения более быстрого и стойкого результата возможна комбинация внутривенного и перорального способа применения. Комбинированная терапия Гепта-Мерцем и лактулозой способствует элиминации аммиака как из кишечника, так и из крови, что обуславливает суммацию лечебных эффектов.

На фоне лечения Гепта-Мерцем отмечается нормализация уровня аммиака и улучшение клинического течения ПЭП, в том числе по результатам психомоторных тестов. При длительном применении (6-месячный курс по 9 г/сут перорально) Гепта-Мерц эффективно предотвращает рецидивы ПЭП, что способствует повышению качества жизни больных.

Гепта-Мерц не обладает серьезными побочными эффектами. Возникновение тошноты при внутривенной инфузии купируется уменьшением скорости введения до 4–8 капель в минуту.

Бензоат и фенилацетат натрия с успехом используются для лечения пациентов с врожденными дефектами ферментов орнитинового цикла. Способность препаратов к связыванию аммиака в крови служит основанием для их применения у больных ПЭП, однако эффект непродолжителен.

*Аминокислоты с разветвленной цепью (АКРЦ)* Хотя аминокислотный дисбаланс рассматривается в качестве одного из патогенетических факторов ПЭП, корреляции между соотношением ароматиче-

ских аминокислот и АКРЦ, с одной стороны, и выраженностью ПЭП, с другой, не обнаружено. Вероятно, положительный клинический эффект инфузий АКРЦ обусловлен уменьшением белкового катаболизма в печени и мышцах, а также улучшением обменных процессов в головном мозге.

Следует учитывать, что АКРЦ являются важным источником белка для больных с ПЭП, которым требуется ограничение пищевого белка. Рекомендуемое дозирование – 0,3 г/(кг/сут).

*Антибиотики* назначаются с целью подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры.

Неомицин (6–8 г/сут) и паромоцицин (3–4 г/сут) применяются редко ввиду их ото- и нефротоксичности. В последние годы предпочтение отдается более безопасному рифаксимину (1200 мг/сут, длительность курса – 1–2 нед). К другим антибиотикам, применяемым у больных ПЭП, относятся ципрофлоксацин, метронидазол и рифаксимин.

Флумазенил – антагонист бензодиазепиновых рецепторов. Назначается внутривенно струйно в дозе 0,2–0,3 мг, затем капельно 5 мг/ч. После улучшения состояния больного переходят на пероральный прием в дозе 50 мг/сут. Эффективность препарата выше, если причиной манифестации ПЭП явился прием барбитуратов или бензодиазепинов.

Широкое распространение хронических болезней печени, которые нередко диагностируются только на стадии цирроза, диктует необходимость активного выявления ПЭП. Врачи-интернисты должны быть осведомлены об основных клинических проявлениях этого синдрома и уметь применять простейшие психомоторные тесты, так как своевременное лечение ПЭП позволяет существенно улучшить качество жизни больных.

## Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и ме-

тоды ее метаболической коррекции // Бол. орг. пищевар. – 2001. – Т. 3. – С. 25 – 27.

2. Лебезев В.М., Губский Л.В. Печеночная энцефалопатия при хирургическом лече-

нии больных с портальной гипертензией // Клин. мед. – 1995. – Т. 73, № 1. – С. 37–39.

3. Butterworth R.F. Cerebral consequences of alcoholic liver disease //

*D.I.N. Sherman, V.R. Preedy, R.R. Watson.* Ethanol and the liver. – Taylor & Francis, 2002. – P. 512–532.

4. *Conn H.O., Bircher J.* (eds.). Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies // Bloomington. – Illinois: Medi-Ed Press, 1994. – 243 p.

5. *De Waele J.P., Audet R.M., Leong D.K., Butterworth R.F.* The portocaval-shunted rat: a new model for the study of the mechanisms

controlling voluntary ethanol consumption and ethanol dependence // *Alcoholism Clin. Exp. Res.* – Vol. 21. – P. 305–310.

6. Hepatic encephalopathy // *E. Kuntz, H.-D. Kuntz.* Hepatology. Principles and practice. – Springer, 2002. – P. 234–54.

7. *Plauth M., Egberts E.-H.* Was ist gesichert in der Therapie der hepatischen Enzephalopathie? // *Internist.* – 1993. – Bd 34. – S. 35–42.

8. *Pomier Layrargues G., Huu Nguen N., Faucher C.* et al. Subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: prevalence and relationship to liver function // *Can. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 5. – P. 121 – 125.

9. *Stauch S., Kircheis G., Adler G.* et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of placebo-controlled double-blind study // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 28. – P. 856–864.

УДК 616.366-003.7+616.366-002

# Желчнокаменная болезнь и холецистит

(Лекция)

П.С. Ветшев

(Факультетская хирургическая клиника им. Н.Н. Бурденко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

**Ж**елчнокаменная болезнь (ЖКБ), или холецистит, регистрируется во всем мире. В экономически развитых странах 10–15% населения страдает ЖКБ. Примерно  $\frac{1}{4}$  населения старше 60 лет и  $\frac{1}{3}$  старше 70 лет имеют желчные камни.

Холецистэктомия – одна из наиболее часто выполняемых операций. Так, в России ежегодно выполняют более 110 тыс. операций, в США – около 600 тыс., в Шотландии – около 60 тыс. В последние годы увеличилась заболеваемость ЖКБ молодых лиц, особенно мужчин, хотя женщины по-прежнему страдают этим заболеванием чаще (примерно в 2 раза).

При многообразии клинических форм ЖКБ и современных методов лечения (литолитическая терапия, литотрипсия, эндоскопические методы, хирургия малых доступов, традиционная хирургия и др.) врачу нелегко решать задачу индивидуального выбора адекватного лечения в каждом конкретном наблюдении.

ЖКБ может протекать бессимптомно или проявляться широким спектром клинических симптомов.

Различают два основных типа желчных камней:

- 1) холестериновые;
- 2) пигментные.

Первые встречаются наиболее часто. Соотношение их частоты с таковой пигментных камней во многом зависит от региона и расы населения. Клинические симптомы и синдромы, вызываемые камнями в желчном пузыре и протоках, не зависят от типа камня.

## Физиология желчеобразования и желчевыведения

Желчь (жёлчь)<sup>1</sup> состоит из 80% воды и 20% растворенных в ней веществ. В среднем в сутки секретируется 600–700 мл желчи (от 250 до 1000 мл).

**Образование и выделение желчи рассматривают как своеобразный путь выведения из организма ряда молекул и ионов, которые не могут быть выделены иным путем.**

Среди них наиболее физиологически значимые холестерин (выводится в виде собственно холестерина и желчных кислот), билирубин, молекулы меди, железа и других металлов. Холестерин практически нерастворим в воде. В желчи он транспортируется в виде смешанных мицелл, состоящих из желчных кислот, лецитина и хо-

лестерина. В тонкой кишке желчные кислоты активно участвуют в процессе пищеварения и сами абсорбируются в дистальных отделах.

Лецитин гидролизуется и в последующем абсорбируется, а большая часть холестерина (около 70%) выводится из организма. Продвигаясь по кишечнику, желчные кислоты всасываются обратно, проходя *энтерогепатический путь циркуляции* от 3 до 5 раз в сутки.

Желчь является практически основным путем выведения билирубина из организма. Поскольку билирубин лишь в малой степени подвергается энтерогепатической циркуляции (уробилиногены всасываются обратно и выделяются с мочой и желчью), секреция билирубина в желчь сопоставима со степенью дегградации эритроцитов.

В желчном пузыре происходят депонирование и повышение концентрации желчи с 10-кратным увеличением содержания липидов, солей желчных кислот, желчных пигментов и др.

Давление в просвете желчного пузыря в состоянии покоя в 2 раза меньше, чем в желчных протоках. Указанная разница в давлении является физиологической основой поступления желчи в желчный пузырь при закрытом сфинктере Одди. При повышении давления в протоках до 250–300 мм вод. ст.

<sup>1</sup> Современная нормативная лексика допускает оба варианта произношения (написания) этого термина.



и поступлении пищи в двенадцатиперстную кишку раскрываются сфинктеры общего желчного протока и печеночно-поджелудочной ампулы (Одди). Желчь начинает поступать в двенадцатиперстную кишку, давление в протоках снижается. В результате сокращения желчного пузыря пузырная желчь также поступает в кишечник.

**Нарушение функции сфинктерного аппарата может приводить к изменению направленности и скорости тока желчи, дискинезии, рефлюксу секрета поджелудочной железы и содержимого двенадцатиперстной кишки в общий желчный проток и желчный пузырь, что является основой развития ряда патологических состояний и заболеваний.**

**Холестериновые камни** состоят главным образом из холестерина (его доля обычно превышает 60%), муцина, билирубината, фосфата, карбоната и пальмитата кальция и небольших количеств других субстанций. «Чисто» (100%) холестериновые камни составляют примерно 10–15% от числа всех холестериновых камней. Некоторые камни содержат менее 60% холестерина. Однако они имеют морфологические и микроструктурные признаки типичных холестериновых камней. Их называют *смешанными камнями*.

Установлено, что с *высоким риском формирования холестериновых камней* ассоциированы пожилой возраст, женский пол, ожирение, беременность, быстрое снижение массы тела, неправильное питание и применение некоторых препаратов.

**В патогенезе камнеобразования важное значение придают одномоментному наличию трех основных патологических процессов:**

- 1) пересыщению желчи холестерином;
- 2) усиленной нуклеации;
- 3) сниженной сократительной способности желчного пузыря.

1. В физиологических условиях холестерин солюбилизирован (солюбилизация – коллоидное рас-

творение) мицеллами и везикулами. Они являются стойкими образованиями и играют важную роль в транспорте холестерина желчью. В норме в результате абсорбции и секреции воды изменения концентрации липидов в желчном пузыре везикулы постоянно переходят в мицеллы и обратно. В ненасыщенной желчи основная часть холестерина находится в составе простых и смешанных мицелл.

По мере насыщения и *пересыщения желчи* холестерином все большее его количество переходит в везикулы, которые примерно в 10 раз крупнее мицелл. При этом однослойные везикулы соединяются в многослойные (мультимицеллярные везикулы или липосомы), которые представляют собой суспензию жидких кристаллов. Последние в результате сокращения желчного пузыря выводятся в двенадцатиперстную кишку. Однако этого не происходит при нарушении сократительной способности желчного пузыря, что способствует образованию твердых кристаллов холестерина.

2. Первый этап образования камней в пересыщенной холестерином желчи – *нуклеация* – конденсационный и агрегационный процессы, при которых в желчи образуются все увеличивающиеся микроскопические кристаллы моногидрата холестерина. Одним из наиболее значимых из идентифицированных пронуклеарных факторов считается *муцин-гликопротеиновый гель*.

В норме муцин постоянно секретируется желчным пузырем. Однако отмечена его повышенная концентрация в литогенной желчи. Муцин-гликопротеиновый гель, плотно прилегающий к слизистой оболочке желчного пузыря, захватывает микрокристаллы холестерина и слипшиеся везикулы, пересыщенные холестерином. Со временем, как уже отмечено, при сниженной сократительной способности желчного пузыря из везикул, пересыщенных холестерином, образуются твердые кристаллы. Свое-

образную цементирующую функцию в этом процессе выполняют соли кальция. Карбонат, билирубинат и фосфат кальция могут также служить начальными ядрами кристаллизации холестерина.

3. Само по себе наличие желчного пузыря с нарушенной сократительной способностью (своеобразного «отстойника» для кристаллизации желчи) является предрасполагающим фактором камнеобразования, поскольку небольшие кристаллы холестерина не могут свободно поступать с током желчи в кишечник до того, как они трансформируются в конкременты.

Механизм *гипомоторной дискинезии* желчного пузыря при ЖКБ остается до конца не выясненным. Снижение сократительной способности связывают с нарушением нервного контроля за опорожнением желчного пузыря (парасимпатическая система усиливает его сократимость, симпатическая – релаксацию), изменением гормональной регуляции (снижением уровня холецистокинина) и непосредственным влиянием холестерина на сарколеммную мембрану гладкой мускулатуры его стенки.

Полагают, что и другие гормоны, такие, как гастрин и мотилин (стимуляторы), соматостатин, глюкагон и панкреатический пептид (ингибиторы), могут влиять на моторику желчного пузыря.

Потенциальным осложнением стаза желчного пузыря является образование *билиарного песка*, что наблюдается, например, при повреждении спинного мозга, длительном парентеральном питании, голоде, приеме октреотида и др. Примерно у 15% больных при наличии билиарного песка в течение полутора лет образуются желчные камни. В 18% наблюдений песок спонтанно исчезает, в 60% – периодически исчезает и появляется вновь. Важно подчеркнуть, что у 20% больных с желчным песком описано развитие такого осложнения, как острый холецистит.

**Таким образом, в сложном механизме камнеобразования участ-**

вует ряд факторов. Среди них ведущую роль отводят пересыщению желчи холестерином. Вместе с тем оптимальные условия для камнеобразования создаются при сочетании пересыщения желчи холестерином с усилением нуклеации и снижением сократительной активности желчного пузыря.

**Пигментные камни** составляют 10–25% от числа всех желчных камней у больных в США и в странах Европы. У населения азиатских стран их частота значительно выше. Как и холестериновые камни, пигментные камни чаще встречаются у женщин. Они обычно малой величины, хрупкие, черного или темно-коричневого цвета.

*Черные пигментные камни* состоят либо из полимера черного цвета – билирубината кальция, либо из полимероподобных соединений кальция, меди и большого количества муцин-гликопротеинов. В них не удается выявить четкой кристаллической структуры. Они не содержат холестерина, чаще встречаются при циррозе печени и хронических гемолитических состояниях (наследственная сфероцитарная или серповидноклеточная анемия, сосудистые протезы, искусственные клапаны сердца и т. п.).

В механизме образования черных пигментных камней важное значение имеют пересыщение желчи неконъюгированным билирубином и изменение ее pH.

*Коричневые пигментные камни* состоят преимущественно из кальциевых солей неконъюгированного билирубина (билирубинат кальция, полимеризованный меньше, чем в черных пигментных камнях) с включением различного количества холестерина и протеина.

Образование коричневых пигментных камней связывают с влиянием инфекции (холецистит, холангит). При микроскопическом исследовании в них выявляют цитоскелетоны бактерий. В механизме камнеобразования существенное значение имеет гидролиз диглюкуронида билирубина в желчных протоках (под действием  $\beta$ -глюкуронидаз

бактерий) с последующей преципитацией билирубина.

Камни могут образовываться как в желчном пузыре, так и в протоках. В последних они образуются чаще, чем конкременты другого состава.

### Естественное течение ЖКБ

У большинства пациентов с желчными камнями клиническая симптоматика отсутствует на протяжении ряда лет. Изучение содержания радиоактивного углерода в желчных камнях свидетельствуют о том, что с момента их образования до клинической манифестации болезни, приведшей к оперативному вмешательству, проходит 8–12 лет.

Камни, располагающиеся в области дна желчного пузыря, не проявляются клинически. Многие авторы полагают, что вероятность появления симптомов ЖКБ в случае камненосительства составляет примерно 2–3% в год, а общая частота ее осложнений низка и не превышает 3%.

Таким образом, целесообразность профилактического удаления желчного пузыря в этот период сомнительна. Вместе с тем естественное течение ЖКБ на этапе клинической манифестации представляется более агрессивным. Однажды начавшись, приступы более рецидивируют с частотой 35–50% в год, а установленный риск развивающихся осложнений ЖКБ увеличивается на 3–5% ежегодно.

### Клинические проявления ЖКБ

Выделяют несколько *клинических форм* ЖКБ:

- латентную (камненосительство);
- первично-хронический холецистит;
- желчную (билиарную) колику;
- хронический рецидивирующий холецистит;
- хронический резидуальный холецистит;
- редкие формы болезни – сте-

нокардитическую, или синдром С.П. Боткина, синдром Сейнта (сочетание ЖКБ, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и дивертикула толстой кишки и др.).

**Латентная форма (камненосительство).** Значительное число носителей желчных камней жалоб не предъявляет. У 60–80% пациентов с камнями в желчном пузыре и 10–20% в общем желчном потоке наблюдаются расстройства, связанные с конкрементами. При этом камненосительство следует рассматривать скорее как период течения ЖКБ.

**Первично-хронический холецистит.** Жалобы связаны с расстройствами функции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта. Больные отмечают чувство тяжести в эпигастрии и правом подреберье, метеоризм, неустойчивый стул, изжогу, горечь во рту. Обычно эти ощущения возникают периодически, но могут быть и постоянными. Чаще они отмечаются после еды, особенно если она включала жирные, жареные и острые блюда, алкоголь или была обильной.

**Билиарная (желчная) колика**<sup>2</sup> – наиболее частая клиническая форма холелитиаза (75% больных), проявляется внезапно возникающими и обычно периодически повторяющимися интенсивными болями приступами. Приступ может провоцироваться погрешностью в диете или физической нагрузкой. Однако у многих больных не удается выявить провоцирующие факторы, а боли могут возникнуть во время ночного сна.

Чаще всего приступ колики обусловлен нарушением оттока желчи из желчного пузыря (спазм пузырного протока, обтурация его камнем, комочком слизи) или нарушением отхождения желчи по общему желчному протоку (спазм сфинктера, обтурация его камнем, комочком слизи или желчного шламма, прохождение камня по протоку).

Различные зоны желчного пузыря и желчевыводящих протоков ха-

<sup>2</sup> Не путать с печеночной коликой.

рактируются неодинаковой болевой реакцией на нахождение конкремента. Обычно выделяют три зоны:

1) «немую зону» – дно и тело желчного пузыря (нахождение в ней камня не вызывает болевых ощущений при отсутствии воспаления слизистой оболочки);

2) зону умеренной чувствительности – шейка и прилегающая к ней часть тела желчного пузыря (перемещаясь в эту зону, камень нарушает отток желчи, сокращение пузыря сопровождается умеренными болями);

3) зону резкой болезненности (зону протоков) – нахождение в протоках конкрементов обуславливает их спазм, сопровождающийся ишемией стенки, нарушением оттока желчи, гипертензией и гиперперистальтикой, что является причиной резкой боли и усиления спазма (порочный круг), продолжающихся до отхождения конкремента или введения спазмолитиков; не рекомендуется вводить истинные агонисты  $\mu$ -опиатных рецепторов (морфин, фентанил, промедол и др.), которые могут усилить болевой синдром (спазм сфинктеров).

Для колики характерна следующая клиническая картина. Приступ возникает внезапно, может длиться часами, редко – более суток. Боли носят острый приступообразный характер, нечетко локализованы в правом подреберье и эпигастрии – висцеральная боль (возникает при спазме, растяжении, вздутии органов). Иррадиация болей в спину или лопатку обусловлена раздражением окончаний ветвей спинномозговых нервов, участвующих в иннервации печеночно-двенадцатиперстной связки по ходу желчных протоков.

Отмеченные симптомы могут быть связаны с холедохолитиазом, холангитом, протоковой гипертензией – так называемая холедохальная колика. Приступ может сопровождаться тошнотой и рефлекторной рвотой, не приносящей облегчения. Пульс может быть учащен. Артериальное давление существ-

венно не меняется. Повышения температуры тела, озноба, лейкоцитоза не отмечается, так как нет воспалительного процесса (в отличие от приступа острого холецистита).

**Приступ болей, продолжающийся более 6 ч, может свидетельствовать о возможном развитии острого холецистита.**

Между приступами колики больной чувствует себя удовлетворительно. У 20–30% больных повторных приступов не отмечается.

**Хронический рецидивирующий калькулезный холецистит.** При этой форме характерно повторение тупых болей в правом подреберье и эпигастрии, усиливающихся после еды (особенно при погрешности в диете) и других диспептических явлений. Клинических и лабораторных признаков острого воспаления нет. Возникновение последних следует рассматривать как симптомы острого холецистита.

Между периодами обострения болезни пациенты чувствуют себя удовлетворительно и жалоб не предъявляют.

**Хронический резидуальный холецистит.** Об этой форме болезни говорят тогда, когда полного благополучия в период между периодами обострения пациенты не отмечают.

Кроме того, выделяют неосложненную и осложненную формы болезни. Осложнениями хронического холецистита считают: острый холецистит, холедохолитиаз, холангит, рубцовые стриктуры, обтурационную желтуху, внутренние билиодигестивные свищи, водянку желчного пузыря (мукоцеле), синдром Мирizzi (*P.L. Mirizzi*) – сдавление общего желчного протока конкрементом, расположенным в шейке желчного пузыря или кармане Хартманна (I тип), развитие пролежня и холецистохоледохиального свища (II тип).

### Диагностика ЖКБ

Важное значение придается анализу жалоб, анамнеза, данных физикального обследования. Ши-

роко представлены специальные<sup>3</sup> методы исследования. Каждый из них имеет свои преимущества и слабые стороны. Они существенно различаются по стоимости, доступности и риску для пациента. По-видимому, за исключением ультразвукового исследования (УЗИ), ни один из инструментальных методов диагностики не должен быть использован рутинно (без специальных показаний).

УЗИ с использованием современных ультразвуковых аппаратов с цветным картированием и возможностью получения трехмерного изображения по праву заняло лидирующее положение в диагностике ЖКБ. При определении камней в желчном пузыре УЗИ, выполняемое на аппаратах с высокой разрешающей способностью, по своей чувствительности и специфичности превышает 95%. Возможно выявление камней до 2 мм в диаметре.

При УЗИ определяют размеры желчного пузыря, степень утолщения его стенки. Выявляют перегибы пузыря, перетяжки и внутрисполостные структуры – камни, полипы, билиарный песок и др. Возможно проведение нагрузочных проб с целью изучения функциональной активности пузыря (сократительной способности).

С помощью УЗИ можно определить расширение внутри- и внепеченочных протоков, наличие в них конкрементов (в 50–60% наблюдений). В случае расширения при УЗИ общего желчного протока (более 6–7 мм) вероятность возможного

<sup>3</sup> Использование некоторыми авторами термина «визуализация» в качестве синонима терминов «выявление», «определение», «диагностика» и т. п. некорректно. «Визуализация» (лат. *visualis* – зрительный) – видоизменение в процессе психического заболевания идеаторных психических расстройств, которые приобретают образность в результате появления зрительных иллюзий и галлюцинаций (Энциклопедический словарь медицинских терминов: В 3 т. / Гл. ред. Б.В. Петровский. – М.: Сов. энцикл., 1982. – Т. 1. – С. 199).

холедохолитиаза достигает 75%. Важно также оценить состояние поджелудочной железы и печени.

Трудно переоценить значение УЗИ в диагностике острого холецистита. Выявление таких ультразвуковых признаков, как утолщение стенок желчного пузыря (более 4 мм), «двойной контур» стенки и увеличение его размеров, «вколоченного» конкремента в устье пузырного протока, отслоение слизистой оболочки, перивезикальной жидкости, дополняет характерную клиническую картину и позволяет определить оптимальную тактику лечения. В ряде случаев с помощью УЗИ выполняют пункцию желчного пузыря, чрескожную чреспеченочную холецистостомию, холангиостомию (при остром холецистите, механической желтухе, гнойном холангите и др.).

Исследование целесообразно проводить утром натощак, поскольку желчный пузырь лучше выявляется тогда, когда он растянут и заполнен желчью. Информативность УЗИ значительно снижается при большом скоплении газа в кишечнике и выраженном ожирении.

**Эндоскопическое УЗИ** – более инвазивный и дорогой метод, чем обычное УЗИ. Чувствительность метода в выявлении камней общего желчного протока достигает 93%, специфичность – 95%.

В последнее время появляются работы, свидетельствующие о высокой эффективности внутрипротокового УЗИ, выполняемого с помощью тонких гибких датчиков, проводимых через рабочий канал эндоскопа. Метод позволяет с высокой чувствительностью (98%) и специфичностью (92%) выявлять протоковые опухоли, конкременты и другие патологические изменения желчных протоков.

**Магнитно-резонансная холангиография** все шире используется в диагностике осложнений ЖКБ (холангиолитиаза, стриктур желчных протоков, механической желтухи), других опухолевых и неопухолевых поражений внутри- и внепеченочных желчных протоков. Метод от-

личают безопасностью, неинвазивностью и высокой точностью. При вероятности или необходимости лечебной манипуляции отдают предпочтение *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографии*<sup>4</sup> (ЭРХПГ).

ЭРХПГ многие годы считалась «золотым» стандартом в диагностике холангиолитиаза. Камни в просвете общего желчного и общего печеночного протоков выявляются как дефекты наполнения различного размера (чувствительность ЭРХПГ – 95%).

Важно отметить, что ЭРХПГ из диагностической процедуры может быть трансформирована в лечебную (эндоскопическая папиллосфинктеротомия, супрапапиллярная холедоходуоденостомия, экстракция и дробление камней, назобилиарное дренирование при гнойном холангите и желчной гипертензии и др.).

## Лечение ЖКБ

**В лечении ЖКБ применяют хирургическое лечение, литолитическую терапию, экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию, эндоскопические технологии и другие методы.**

Лечение ЖКБ пока еще остается в основном хирургической проблемой. Однако в ряде клинических ситуаций необходимо интегрированное решение с привлечением врачей разных специальностей – терапевтов, хирургов, эндоскопистов, рентгенологов и др.

Кратко **современные принципы лечения ЖКБ** могут быть сведены к следующему.

1. Холелитиаз (наличие камней в желчном пузыре и желчных протоках) требует чаще всего плано-

вого оперативного лечения. Решение, отличное от этого стандарта, возможно при сочетании бессимптомного холецистолитиаза (каменосительства) и тяжелых хронических заболеваний (сахарного диабета, болезней крови и др.).

2. Нехирургические методы лечения имеют ограниченные показания, недостаточную эффективность, относительно высокую частоту рецидивов и нуждаются в дальнейшем совершенствовании.

3. *Традиционная холецистэктомия (ТХЭ)* является максимально безопасной для профилактики интраоперационных осложнений, в первую очередь повреждений внепеченочных желчных путей при всех формах ЖКБ, но более травматичной. Переход от операций малых доступов к традиционной операции (конверсия) не считается осложнением. Результаты ТХЭ в основном зависят от опыта и мануальных навыков хирурга.

4. Хирургические вмешательства малых доступов (видеолaparоскопическая холецистэктомия и холецистэктомия из мини-доступа) представляют собой операции выбора для подавляющего большинства больных ЖКБ. Результаты применения современных технологий зависят не только от опыта и мануальных навыков хирурга, но и от оснащенности лечебного учреждения. При отсутствии должного технического оснащения и исправного оборудования эти операции невыполнимы или чрезвычайно опасны для больного.

5. Наиболее важно лечение патологии внепеченочных желчных протоков, особенно холангиолитиаза (в среднем – 10–15%, в пожилом и старческом возрасте – до 30%). Эти болезни служат основной причиной выполнения операции из традиционного доступа или конверсии (3–10%). Необходимы дальнейшая разработка и совершенствование методов разрешения протоковой патологии минимально инвазивными методами (эндоскопическими технологиями).

<sup>4</sup> *Панкреато-* – составная часть сложных слов, означающая «относящийся к паренхиме поджелудочной железы»; *панкреатико-* – «относящийся к протоку поджелудочной железы». В ходе исследования контрастное вещество вводят в печеночно-поджелудочную ампулу, далее – в протоки, а не в паренхиму.

6. Своевременное хирургическое лечение, основанное на применении минимально инвазивных технологий и проведенное плано- во в условиях специализированно- го стационара до развития ослож- ненных форм ЖКБ, значительно улучшает его отдаленные резуль- таты и существенно повышает ка- чество жизни пациентов.

Важнейшей задачей предопе- рационного обследования пациен- тов с калькулезным холециститом считают диагностику изменений внепеченочных желчных протоков (холедохолитиаза, стриктур и пр.) и прогнозирование технических сложностей в ходе планируемой операции.

Холедохиальные колики, эпизо- ды желтухи и приступы панкреатита в анамнезе, пожилой и старческий возраст повышают вероятность хо- ледохолитиаза. Перенесенные при- ступы острого холецистита и дли- тельный анамнез ЖКБ позволяют предполагать возникновение техни- ческих проблем в ходе операции и вероятность конверсии.

Благодаря применению УЗИ у этой категории больных можно вы- явить **прямые и косвенные призна- ки холедохолитиаза и желчной ги- пертензии**: конкременты в прото- ках, увеличение диаметра общего печеночного и общего желчного протоков (более 6–7 мм), мелкие конкременты в просвете желчного пузыря, увеличение головки подже- лудочной железы и др.

При эзофагогастродуодено- скопии особое внимание следует уделять оценке состояния большо- го сосочка двенадцатиперстной кишки и околосопочковой области.

**Показаниями к ЭРХПГ считают:**

- желтуху в анамнезе или в мо- мент исследования;
- признаки холангиолитиаза и желчной гипертензии при УЗИ;
- биохимические признаки хо- лестаза (гипербилирубинемия, по- вышение активности щелочной фосфатазы, АсАТ, АлАТ).

Холедохолитиаз в сочетании с механической желтухой и холанги- том или без них, стриктуры терми-

нального отдела общего желчного протока являются абсолютными показаниями к эндоскопической папиллосфинктеротомии. При не- обходимости она дополняется уда- лением конкрементов с помощью специальной петли или корзинки Дормиа, внутриварикозной лито- трипсией (механической, лазер- ной, электрогидравлической и т. п.), назобилиарным дренированием желчных протоков.

Планирование **лапароскопиче- ской операции** в большинстве слу- чаев предполагает более тщатель- ное дооперационное обследова- ние, а при необходимости – доопе- рационное разрешение протоко- вой патологии.

**Литолитическая терапия.** При противопоказаниях к хирургиче- скому лечению и отказе пациента от операции возможно примене- ние пероральной литолитической терапии. Для растворения конкре- ментов используют препараты ур- содезоксихолевой и хенодезокси- холевой кислот, чаще назначае- мые в режиме монотерапии. Пред- почтение отдают урсодезоксихо- левой кислоте (*урсодиол, урсосан* и др.) в связи с большей ее эффек- тивностью и меньшей частотой по- бочных эффектов.

Показаниями к литолитической терапии и условиями для ее прове- дения считают:

- неосложненное течение бо- лезни;
- контрастируемый при перо- ральной холецистографии желч- ный пузырь;
- рентгенопрозрачные холе- стериновые конкременты при со- храненной сократительной спо- собности желчного пузыря;
- одиночные холестериновые камни (не более 15–20 мм в диаме- тре);
- множественные мелкие холе- стериновые камни (оптимально размером 5 мм и меньше), объем которых не превышает 50% обще- го объема желчного пузыря;
- профилактика камнеобразо- вания при высокой литогенности желчи.

Частота полного растворения камней составляет 20–30%. Боль- ший успех (60–70%) достигается у пациентов с камнями диаметром менее 5 мм. Если камни «плаваю- щие», то частота их растворения увеличивается. Подобная терапия не рекомендуется при больших камнях (более 20 мм в диаметре), частых или тяжелых приступах би- лиарной колики.

Побочные эффекты развивает- ся редко: транзиторную диарею регистрируют менее чем у 5% больных. Динамическое наблюде- ние проводят каждые 6 мес с помо- щью УЗИ. Камни после полного растворения рецидивируют при- мерно у 50% пациентов в течение 5 лет.

**Экстракорпоральная дистанци- онная ударно-волновая литотрип- сия.** Метод используют по строгим показаниям в виде самостоятель- ного способа лечения холецисто- литиаза либо в сочетании с перо- ральной литолитической терапией. Литотрипсия возможна при со- блюдении следующих условий:

- неосложненном течении ЖКБ;
- сохраненной сократительной способности желчного пузыря (на 60% и более) по данным перораль- ной холецистографии и УЗИ;
- рентгенопрозрачных (холе- стериновых) либо кальцифициро- ванных только по периферии камней;
- количества конкрементов: оп- тимально – один, допустимо – не более 3;
- размеры камня – не более 2 см в диаметре (иногда до 3 см).

Клиническая практика свиде- тельствует о том, что наибольшая эффективность литотрипсии отме- чается при конкрементах, не пре- вышающих в диаметре 2 см. Сохра- ненная моторная функция желчно- го пузыря и проходимость его про- тока, равно как и общего желчного протока являются определяющими условиями отхождения с желчью мелких фрагментов разрушенного конкремента (возможны колика и механическая желтуха).

Эффективность литотрипсии оценивают, как правило, по числу

пациентов со свободным от конкрементов желчным пузырем через 6 и 12 мес (проводят повторное УЗИ). При соблюдении оптимальных условий для литотрипсии и сочетании метода с последующим использованием литолитических средств эффективность лечения составляет 45–80%.

Вместе с тем при узких показаниях, а также при противопоказаниях и осложнениях применение экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии весьма ограничено.

### Острый холецистит

Острый холецистит – одно из наиболее частых осложнений ЖКБ. Примерно у 90% пациентов острый холецистит развивается на фоне ЖКБ, а у 10% – при отсутствии камней в желчном пузыре. Поэтому он обозначается как *острый бескаменный холецистит* (часто развивается у тяжелобольных пожилого возраста и сопровождается большим числом осложнений и более высокой летальностью).

Различают следующие формы острого холецистита: *катаральный, флегмонозный и гангренозный*.

По мнению многих авторов, основная причина возникновения *острого* воспаления и некробиотических процессов в стенке пузыря заключается в повышении внутрипузырного давления до 200–300 мм вод. ст. Как правило (90–95%), оно возникает из-за нарушения оттока желчи из желчного пузыря в результате обтурации камнем, комочком слизи или спазма сфинктера пузырного протока.

Возникновение желчной гипертензии – главный фактор уменьшения кровоснабжения слизистой оболочки желчного пузыря. Снижение гемоперфузии стенки желчного пузыря (особенно в пожилом и старческом возрасте при склеротических изменениях) способствует нарушению слизистого барьера, проникновению микроорганизмов в его стенку, развитию воспаления, что, в свою очередь, увеличивает воспалительную экссудацию в про-

свет органа. Процесс экссудации сам по себе ведет к дальнейшему возрастанию внутрипузырного давления, усилению повреждения слизистой оболочки.

### Клиническая картина острого холецистита

Как правило, начальный этап приступа проявляется желчной коликой (висцеральная боль). Затем боль из схваткообразной переходит в постоянную и точно локализованную. Больной старается избегать движения (соматическая боль). Повышается температура тела до субфебрильного или фебрильного уровня, нарастает лейкоцитоз, увеличивается СОЭ.

При осмотре у 20% больных, особенно в пожилом возрасте, отмечается умеренно выраженная желтуха, которая может быть следствием холедохолитиаза, холангита, *синдрома Мириizzi*, перихоледохимального лимфаденита, острого панкреатита и др. Пальпация живота позволяет отметить напряжение мышц в правом подреберье, определить увеличенный болезненный желчный пузырь (в 30% наблюдений).

Характерны положительные *симптомы Мерфи* (задержка дыхательного движения на вдохе при надавливании в точке проекции дна желчного пузыря на переднюю брюшную стенку), *Ортнера–Грекова* (болезненность при поколачивании по правой реберной дуге), а при переходе воспалительного процесса на брюшину – *Щеткина–Блюмберга*.

Изменение *висцеральной* боли на *соматическую* – тревожный клинический признак, свидетельствующий о переходе воспалительного процесса на париетальную брюшину (раздражение чувствительных волокон межреберных нервов и диафрагмального нерва).

**Во многих наблюдениях, особенно у пожилых людей, имеется несоответствие между клиническими проявлениями острого холецистита и выраженностью воспали-**

**тельных изменений в желчном пузыре.**

Гангренозные изменения в стенке желчного пузыря могут клинически проявляться так называемым периодом *мнимого благополучия* – уменьшением болей за счет некроза рецепторов чувствительного аппарата. Однако внимательное наблюдение – контроль за динамикой лабораторных показателей, температурой тела, гемодинамикой, перитонеальной симптоматикой, результатами повторного УЗИ, при необходимости – лапароскопия – позволяют поставить правильный диагноз.

Отдельно рассматривают *эмфизематозный (газовый) острый холецистит*, который может быть и *калькулезным*, и *бескаменным*. В его патогенезе ведущую роль отводят газообразующим анаэробам. Чаще заболевают мужчины пожилого и старческого возраста и лица, страдающие сахарным диабетом. Клинически заболевание протекает как острый холецистит с выраженной интоксикацией.

При обзорной рентгенографии выявляют скопление газа в желчном пузыре, расслоение его стенки. УЗИ также позволяет определить газ в просвете желчного пузыря и деструкцию стенки последнего. Иногда удается выявить газ и в желчных протоках (*аэрохолию*). Заболевание характеризуется частыми осложнениями и высокой летальностью.

При *подвижном (флотирующем) желчном пузыре* возможен его перекрут с последующим нарушением кровоснабжения и развитием некроза стенки, что чаще бывает у худых пожилых женщин. У них возникают интенсивные боли постоянного характера в правом подреберье и эпигастриальной области, иррадиирующие в спину. Возможны тошнота, рвота и коллаптоидное состояние. Может пальпироваться увеличенный желчный пузырь. В диагностике важное значение имеют УЗИ и лапароскопия. Показана экстренная операция.

## Лечение острого холецистита

Все больные острым холециститом должны находиться в стационаре под постоянным наблюдением хирурга. При симптомах местного или распространенного перитонита показана *экстренная операция*, в остальных случаях проводят *консервативное лечение*. Ограничивают прием пищи, разрешая лишь холодное щелочное питье (кислое желудочное содержимое, белки и жиры стимулируют выделение кишечных гормонов, усиливающих моторную деятельность желчного пузыря и секреторную активность поджелудочной железы), назначают антациды.

Для уменьшения болей применяют ненаркотические анальгетики. Болевые ощущения могут быть уменьшены благодаря использованию спазмолитических препаратов. На область правого подреберья кладут пузырь со льдом (локальная гипотермия).

*Применение грелки абсолютно недопустимо*, так как значительно увеличивается кровенаполнение желчного пузыря, что ведет к дальнейшему прогрессированию воспалительного процесса и развитию деструктивных изменений.

Для подавления активности микрофлоры назначают антибиотики широкого спектра действия. С целью дезинтоксикации, коррекции гидроионных нарушений и парентерального питания назначают инфузионную терапию в общем объеме не менее 2–2,5 л растворов в сутки.

На фоне лечения постоянно наблюдают за больным: выявляют из-

менения субъективных ощущений и объективных симптомов болезни. Целесообразно вести индивидуальную карту наблюдения. В ней отмечают через каждые 3–4 ч частоту пульса, величину артериального давления, температуру тела, число лейкоцитов, уровень активности диастазы (амилазы); проводят УЗИ в динамике.

У большинства пациентов возможно купирование приступа острого холецистита.

Если на фоне лечения острого (калькулезного или бескаменного) холецистита в течение 48–72 ч состояние больного не улучшается, продолжают или усиливаются боли в животе и защитное напряжение брюшной стенки, учащается пульс, сохраняется на высоком уровне или поднимается температура тела, увеличивается лейкоцитоз, то показано *срочное хирургическое вмешательство*.

В случае купирования острого калькулезного холецистита пациентов целесообразно оперировать в плановом порядке.

У больных с повышенным операционным риском (так называемой «угрожаемой» группы) – пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями, – в лечении острого холецистита успешно применяют *двухэтапный метод*.

На первом этапе под контролем УЗИ или лапароскопии выполняют пункцию желчного пузыря и накладывают микрохолецистостому (гибкий катетер для декомпрессии желчного пузыря, введения антибиотиков и антисептиков).

Вторым этапом, после купирования острого воспаления и улучшения состояния больного, выполняют оперативное вмешательство в более безопасный период.

Еще более сложной оказывается клиническая ситуация при сочетании острого холецистита и обтурационной (механической) желтухи на фоне холангиолитиаза, холангита, стриктуры большого сосочка двенадцатиперстной кишки. В этой ситуации обычно применяют срочную эндоскопическую папиллотомию, литэкстракцию, назобилиарное дренирование желчных протоков. Таким образом удается ликвидировать опасную желчную гипертензию, уменьшить желтуху, купировать гнойный холангит и тем самым снизить общую интоксикацию.

В хирургическом лечении острого холецистита отдают предпочтение *минимально инвазивным технологиям* – видеолапароскопическим вмешательствам, операциям из мини-доступа. При противопоказаниях к их применению (перитонит, острый холецистит длительностью более 48 ч, операции на верхнем этаже брюшной полости в анамнезе, выраженный воспалительный инфильтрат и др.) выполняют *традиционную холецистэктомию*.

Послеоперационная летальность при остром холецистите составляет 6–8%. У лиц пожилого и старческого возраста с сопутствующими и конкурирующими заболеваниями она достигает 15–20%. Плановая холецистэктомия в условиях ведущих клиник России многие годы обычно не сопровождается летальностью (последняя не превышает 0,2–0,3%).

## Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: В 2 т. – 2-е изд. / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2005.
2. Ветшев П.С. и соавт. Хирургический стресс при различных вариантах холецистэктомии // Хирургия. – 2002. – № 3. – С. 4–10.
3. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуто А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. – М.: Изд. дом «Видар-М», 2000. – 150 с.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЕОТАР-Медицина, 1999. – 860 с.
5. Шулуто А.М., Овчинников А.А., Ветшев П.С. Рабочий диагноз в трудных хирургических ситуациях. – М.: Медицина, 2003. – 253 с.
6. Gastrointestinal and Liver Disease. – 6th ed. / Ed. by M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. – Saunders Company, 1998.





УДК 616.361-009-08

# Лекарственные средства, воздействующие на моторику билиарного тракта

Ю.О. Шульпекова

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Приводится краткий анализ возникновения симптома боли при патологии желчевыводящих путей. Уточняется место холекинетических препаратов с различным механизмом действия в терапии отдельных болезней билиарного тракта. Представлена сравнительная характеристика спазмолитических фармакологических групп препаратов в зависимости от особенностей механизма действия и присущих им побочных эффектов. Обсуждаются малоизвестные лекарственные вещества, которые в будущем могут широко применяться в терапии болезней желчевыводящих путей.

**Ключевые слова:** моторика желчевыводящих путей, холекинетики, нейротропные спазмолитики, миотропные спазмолитики.

**В** своей практике клиницист часто встречается с болезнями желчевыводящих путей. Главное клиническое проявление билиарной патологии – *боль в животе*. Острая или хроническая, выраженная умеренно или интенсивно, она всегда требует к себе пристального внимания врача. Он обязан сделать все возможное для того, чтобы облегчить болевые ощущения больного.

Часто в качестве патофизиологического механизма развития боли при заболеваниях органов пищеварения вообще и желчевыводящих путей в частности выступают *нарушения моторики*: спазмы и растяжения стенок полых органов. В соответствии с этим лечение заболеваний билиарного тракта обычно включает назначение лекарственных средств, влияющих на двигательную активность.

Прежде чем переходить к де-

тальному рассмотрению механизмов действия подобных препаратов, необходимо кратко остановиться на характеристике структурно-функциональных особенностей мышечной системы желчевыводящих путей.

Гладкомышечные волокна билиарной системы сосредоточены в стенке желчного пузыря, в области перехода желчного пузыря в пузырный проток (здесь они образуют сфинктер *Люткенса*) и в области впадения общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку. Концентрируясь здесь, мышечные волокна формируют сфинктер *Одди*.

Важно не забывать о том, что для обеспечения нормального поступления желчи в двенадцатиперстную кишку необходима согласованная работа всех гладкомышечных структур билиарной системы. Невозможно, например, рассматривать моторику желчного пузыря

изолированно от моторики сфинктера Одди и так далее.

У здорового человека в покое поддерживается определенный уровень базального давления в желчном пузыре. В ответ на прием пищи желчный пузырь сокращается, и желчь поступает в общий желчный проток.

Нормальную сократительную активность гладкомышечных волокон сфинктера Одди можно охарактеризовать следующим образом. В покое имеются *базальное тоническое напряжение* (10–15 мм рт. ст.) и *редкие фазические сокращения* частотой до 5–6 в мин, в процессе которых давление в сфинктере достигает 100–140 мм рт. ст. Расслабление же сфинктера Одди и истечение желчи из холедоха в двенадцатиперстную кишку происходят в ответ на прием пищи.

Моторная активность желчных путей регулируется с участием цен-

тральных рефлексов и местных (гастродуоденальных) рефлексов. Основным медиатором нервной регуляции является *ацетилхолин*. Однако наиболее весомый вклад принадлежит *гуморальной регуляции*, осуществляемой *гастроинтестинальными гормонами*.

*Холецистокинины* играют главную роль среди всех гастроинтестинальных гормонов в качестве гуморальных регуляторов моторики желчевыводящих путей. Холецистокинины вызывают сокращение желчного пузыря и одновременное расслабление сфинктера Одди. Высвобождение холецистокининов из верхнего отдела тонкой кишки стимулируют аминокислоты и жирные кислоты, образующиеся в процессе пищеварения.

*Секретин* и *глюкагон* потенцируют действие холецистокинина. Сократительную активность желчного пузыря стимулируют также *гистамин* и отчасти *мотилин*.

На рис. 1 представлены основные гуморальные и нейромедиаторы сократительной активности желчевыводящих путей.

С точки зрения представлений о регуляции моторики желчевыводящих путей весьма важно, что моторная активность желчевыводящих путей имеет тесную связь с пе-

риодической перистальтической активностью тонкой кишки – так называемым *главным моторным комплексом*.

Боль при заболеваниях желчевыводящих путей по причине и механизму возникновения может быть *висцеральной* и *париетальной*.

**Висцеральная боль** возникает в ответ на быстрое увеличение внутрипротокового давления и растяжение стенки желчного пузыря и желчевыводящих путей. Как известно, болевые рецепторы полых органов брюшной полости локализуются в мышечной оболочке их стенок. При этом скорость нарастания внутрипросветного давления в органе пропорциональна интенсивности боли.

Висцеральная боль, как правило, приступообразна. В своем классическом проявлении она носит характер печеночной, или желчной, колики.

*Желчная колика* характеризуется схваткообразными болями в правом верхнем квадранте живота или в эпигастральной области, быстро нарастающими по интенсивности. Затем наступает плато – период, когда боли достигают максимальной интенсивности (плато продолжается от 15 мин до нескольких часов), после чего боль постепенно стихает.

На высоте боли пациенты с желчной коликой часто принимают вынужденную позу. Висцеральная боль недостаточно хорошо локализована, обычно носит разлитой характер. Интенсивность боли обычно высокая, нередко наблюдается характерная иррадиация в правое надплечье, правую лопатку.

Повышение внутрипротокового давления может сопровождаться рефлекторной тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения. Висцеральная боль нередко провоцируется внешними воздействиями (нарушение диеты, тряская езда). При осмотре пациента определяется неотчетливо локализованная болезненность в эпигастральной области и правом подреберье. При выраженном нарушении желчеоттока выявляется желтуха.

**Париетальная билиарная боль** обусловлена патологическим процессом в брюшинном покрове. В отличие от висцеральной она длительная, постоянная и интенсивная. Боль отчетливо локализована в соответствии с пораженной зоной, имеет характерную иррадиацию. Париетальная боль не провоцируется внешними воздействиями, усиливается при движениях. При пальпации живота определяется локальная болезненность и признаки вовлечения в патологический процесс брюшинного покрова. Как правило, отмечаются лихорадка и лейкоцитоз.

Причины развития париетальной боли – воспалительные и опухолевые болезни желчевыводящих путей, такие, как острый холецистит, холангит, неоплазии желчевыводящих путей.

Причины развития желчной гипертонии и желчной колики весьма разнообразны. Причины, приводящие к нарушению желчеоттока, могут носить характер *функциональных*: дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди. Различные проявления *желчнокаменной болезни* также могут обуславливать спазм мускулатуры желчевыводящих путей: ущемление камня в шейке желчного пузыря, камни

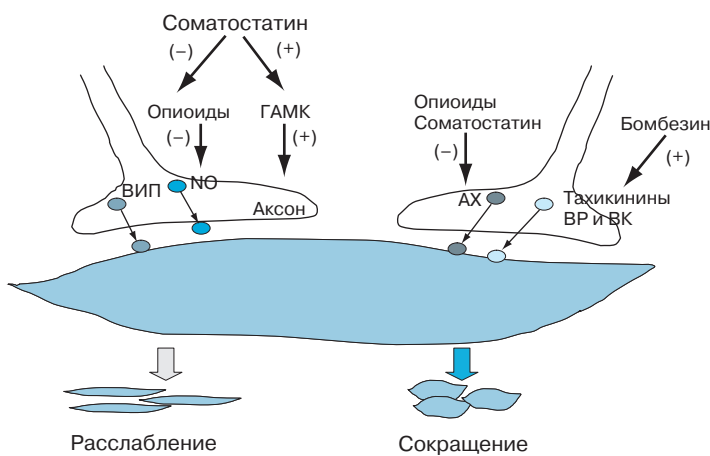


Рис. 1. Регуляция сократительной активности гладких миоцитов билиарного тракта. Основные медиаторы «расслабления» – *вазоинтестинальный пептид (ВИП)* и *оксид азота (NO)* – выделяются нервными окончаниями в ответ на стимуляцию *гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК)* и косвенно – *соматостатином*. Основными медиаторами «сокращения» являются *ацетилхолин (АХ)*, *тахикинины*, вещества *Р и К (ВР и ВК)*, косвенно – *бомбезин*. Стимулирующее влияние (+), подавляющее влияние (-)

протоков, холангит, синдром *Мирizzi*.

Проявления, нередко обозначаемые расплывчатым термином «*постхолецистэктомический синдром*», – весьма распространенная группа расстройств, протекающая с симптомом боли: остаточные камни протоков, рецидив камнеобразования, холангит. И, наконец, третья группа объединяет такие причины развития желчной колики, как попадание инородных тел в желчевыводящие пути: гемобилия (прохождение сгустков крови), прорыв паразитарных кист и абсцессов печени, глистные инвазии, вызывающие обструкцию желчевыводящих путей.

Лекарственные средства, влияющие на моторику желчевыводящих путей (*холекинетики*), можно разделить на стимуляторы сократительной активности желчного пузыря (*собственно холекинетики*) и *спазмолитики*.

Это подразделение, однако, условно в связи со сложностью работы сфинктерных механизмов и нередко многоплановым действием лекарственных веществ.

Имеется множество препаратов, обладающих свойством стимулировать сократительную активность желчного пузыря (*собственно холекинетики*). По происхождению они представляют собой флавоноиды и эфирные масла растений либо синтетические средства. К собственно холекинетикам относятся препараты растительной природы (пижма, петрушка, барбарис амурский, ксилит), сорбит, магния сульфат, циквалон, оксафенамид и др.

Механизм действия холекинетики заключается в раздражении рецепторов слизистой оболочки тонкой кишки с последующим выделением холецистокининов. Как указывалось выше, холецистокинины сокращают желчный пузырь и расслабляют сфинктерный аппарат. Наряду с холекинетикическим действием у этих средств в достаточной степени выражено холеретическое действие, так как они повышают выработку желчи гепатоцитами.

Применение этого класса препаратов в терапии болезней желчевыводящих путей ограничено несколькими обстоятельствами.

Во-первых, их воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта может сопровождаться нарастанием диспепсических проявлений.

Во-вторых, при подборе дозы препарата трудно учитывать индивидуальный ответ у конкретного пациента на воздействие холецистокинина. В ряде случаев возможно развитие парадоксального ответа и усиление болей в правом подреберье. Возможно также изменение тонуса коронарных артерий и матки.

Следует учитывать и противопоказания к назначению холекинетики: признаки билиарной обструкции и болезни печени (так как в этих условиях повышение продукции желчи весьма нежелательно).

Современные *спазмолитики* объединяют препараты, воздействующие на проведение нервного импульса к гладкомышечным клеткам (*нейротропные спазмолитики*) и непосредственно вызывающие их расслабление (*миотропные спазмолитики*).

Спазмолитики не только купируют боль, но и способствуют восстановлению пассажа желчи. Благодаря устранению патологического спазма они улучшают кровоснабжение стенки.

Лечебный эффект спазмолитиков основан на вмешательстве в механизмы мышечного сокращения (рис. 2).

**Класс нейротропных спазмолитиков** включает антихолинергические средства.

**К миотропным спазмолитикам** относятся:

- донаторы оксида азота;
- ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа;
- блокаторы  $Ca^{2+}$ -каналов частично избирательного действия;
- блокаторы  $Na^{+}$ -каналов;
- блокаторы периферических серотониновых рецепторов.

Рассмотрим эти классы препаратов подробнее.

**Антихолинергические средства.**

При взаимодействии ацетилхолина с *м-холинорецептором* на поверхности *гладкомышечной клетки* (ГМК)

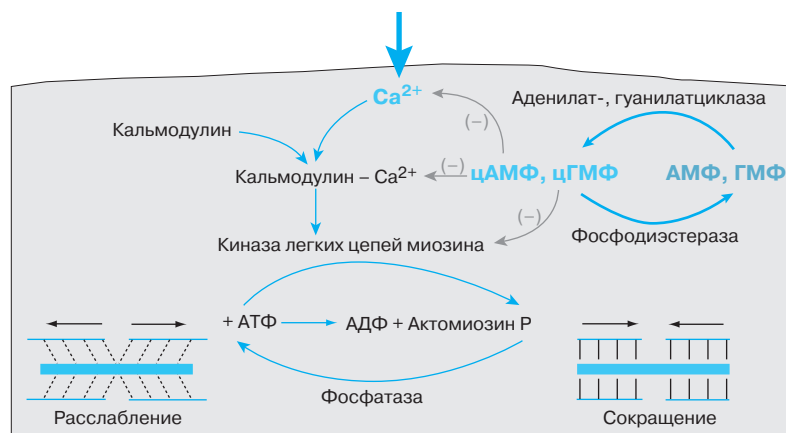


Рис. 2. Состояние сократительного аппарата ГМК зависит от концентрации  $Ca^{2+}$  в цитоплазме.  $Ca^{2+}$ , взаимодействуя с цитоплазматическим белком кальмодулином, активирует киназу легких цепей миозина. Киназа отщепляет фосфорный остаток от молекулы аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), связанной с волокнами миозина. Миозин приобретает способность к взаимодействию с актином. Между актином и миозином устанавливаются активные «молекулярные» мостики, благодаря которым актин и миозин «сдвигаются» по отношению друг к другу, что приводит к укорочению клетки. Молекулы циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) снижают содержание  $Ca^{2+}$  в цитоплазме и способствуют понижению сократительной активности ГМК. Циклические формы АМФ и ГМФ образуются из неактивных монофосфатов (АМФ и ГМФ). Фосфодиэстераза катализирует распад цАМФ и цГМФ до неактивных форм. Стимулирующее влияние (+), подавляющее влияние (-)

происходят открытие натриевых каналов и деполяризация мембраны, что сопровождается входом кальция в клетку и сокращением миоцита. Антихолинергические средства препятствуют взаимодействию ацетилхолина с рецептором и вызывают расслабление ГМК.

Классические представители м-холиноблокаторов: *атропин, платифиллин*; синтетические препараты, обладающие периферическим м-холинолитическим и отчасти прямым миотропным действием, – *метацин, пирензепин, гиасцина бутилбромид, дифацил*.

Важно отметить, что степень релаксации ГМК, достигаемой при назначении м-холиноблокаторов, прямо зависит от предшествующего тонуса парасимпатической нервной системы. Это определяет существенные различия индивидуальной клинической эффективности препаратов данной группы.

Известно, что атихолинергические препараты в силу широты биологических эффектов обладают широким спектром побочных эффектов, что существенно ограничивает их применение для купирования болевого синдрома у значительной части больных. К ним относятся негативное влияние на железистую секрецию, внутриглазное давление, функцию сердечно-сосудистой системы, нарушение зрения, изменения психики и др.

Фармакокинетические параметры этих веществ тесно связаны с превращениями в печени. Изменение течения реакций детоксикации в печени может сопровождаться повышением токсического воздействия холиноблокаторов.

**Быстродействующие нитраты** (*нитроглицерин, нитросорбид*) зарекомендовали себя как наиболее эффективные препараты для купирования острых приступов боли, связанных с дисфункцией сфинктера Одди. Они также применяются для профилактики панкреатита как осложнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

Молекулы нитратов, взаимодействуя со специфическими ре-

цепторами ГМК (их тиольными SH-группами), образуют нитрозо-тиоли, стимулирующие синтез *циклического гуанозинмонофосфата* (цГМФ) внутри клетки. Накопление цГМФ сопровождается снижением концентрации внутриклеточного кальция и расслаблением ГМК.

Нитраты неудобны для длительного применения в терапии болезней желчевыводящих путей, так как оказывают нежелательное побочное действие на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, при систематическом приеме возможно развитие привыкания.

**К блокаторам кальциевых каналов** – Ca<sup>2+</sup>-каналам – относятся *нифедипин, верапамил, пинаверия бромид, отилония бромид*. Установлено, что назначение 10 мг нифедипина заметно не влияет на моторику желчных путей, а в дозе 20 мг значительно снижает давление в желчных путях. Однако при назначении данного препарата высока вероятность развития артериальной гипотензии. Верапамил оказался неэффективным в лечении моторных расстройств желудочно-кишечного тракта

Пинаверия бромид и отилония бромид селективно блокируют кальциевые каналы внешней мембраны гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта, стимулируют мобилизацию Ca<sup>2+</sup> из интра- и экстрацеллюлярного пространства. У данных препаратов отсутствует нежелательное действие на сердечно-сосудистую систему. При назначении Ca<sup>2+</sup>-блокаторов возможно развитие мышечной гипотонии кишечника и запоров.

Биодоступность селективных Ca<sup>2+</sup>-блокаторов при приеме внутрь низкая. Абсорбция пинаверия бромида при приеме внутрь составляет менее 10%, отилония бромида – около 5%. Препараты связываются с белками плазмы более чем на 90%.

**Ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа.** Фермент фосфодиэстераза катализирует распад цАМФ до *аденозинмонофосфата* (АМФ). Известно, что цАМФ принадлежит

важная роль в расслаблении ГМК, и распад этого циклического мононуклеотида влечет за собой нарушение процесса релаксации. Угнетение фосфодиэстеразы позволяет «сберечь» цАМФ от разрушения и способствует расслаблению ГМК. На подавлении активности фосфодиэстеразы основан эффект таких спазмолитиков, как *папаверин* и *дротаверин хлорид*.

Помимо подавления активности фосфодиэстеразы данные вещества обладают антагонистическими свойствами по отношению к белку *кальмодулину*. Оба препарата обладают быстрым и выраженным спазмолитическим действием, что особенно важно при купировании острых интенсивных коликообразных болей в животе.

Селективность действия дротаверина на гладкие миоциты желудочно-кишечного тракта в 5 раз выше, чем у папаверина. Частота нежелательных побочных эффектов, в том числе на функцию сердечно-сосудистой системы (артериальная гипотензия, тахикардия), при его приеме значительно ниже. Дротаверин в отличие от папаверина не проникает через гематоэнцефалический барьер и не воздействует на вегетативную нервную систему.

Папаверин и дротаверин существуют в формах как для перорального, так и для парентерального применения.

**Блокатор Na<sup>+</sup>-каналов – мебеверин (Дюспаталин).** Действие *мебеверина* характеризуется двумя особенностями. Препарат оказывает спазмолитический эффект за счет снижения проницаемости клеток гладкой мускулатуры для ионов натрия (рис. 3).

При стимуляции ацетилхолином мускариновых рецепторов открываются натриевые каналы, и ионы Na<sup>+</sup> перемещаются в клетку. Возникшая деполяризация клетки, в свою очередь, способствует открытию кальциевых каналов и перемещению ионов Ca<sup>2+</sup> в клетку. Нарастание внутриклеточного уровня Ca<sup>2+</sup> сопровождается фос-

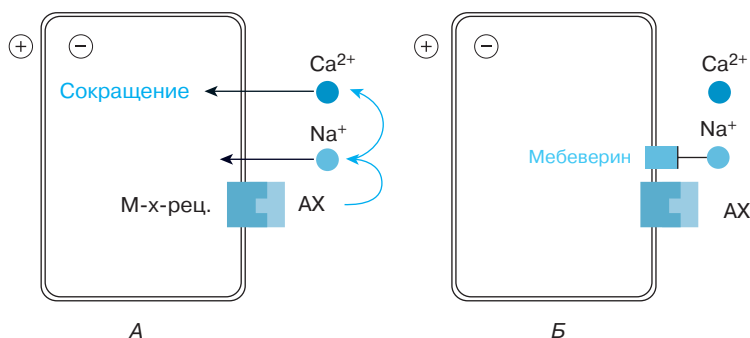


Рис. 3. Механизм спазмолитического действия мебеверина (Дюспаталина). А. При стимуляции ацетилхолином мускариновых рецепторов происходит открытие  $\text{Na}^+$ -каналов и перемещение  $\text{Na}^+$  в клетку. Возникшая деполяризация способствует открытию  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, нарастанию внутриклеточного содержания  $\text{Ca}^{2+}$  и мышечному сокращению. Б. Блокатор  $\text{Na}^+$ -каналов мебеверин связывается с молекулярными структурами  $\text{Na}^+$ -каналов и препятствует вхождению  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку

форилированием миозина и сокращением ГМК.

Мебеверин связывается с молекулярными структурами  $\text{Na}^+$ -каналов. Весьма важно, что при назначении данного препарата отсутствует блокада области самого холинэргического рецептора. Поэтому не развиваются системные побочные эффекты, характерные для атропиноподобных средств.

На поверхности ГМК желудочно-кишечного тракта также имеются  $\alpha_1$ -адренорецепторы, функционально связанные с депо  $\text{Ca}^{2+}$  на мембране клетки. Депо постоянно пополняется  $\text{Ca}^{2+}$  из внеклеточной среды. Стимуляция  $\alpha_1$ -адренорецептора норадреналином мобилизует  $\text{Ca}^{2+}$  из депо во внутриклеточное пространство, что влечет за собой открытие каналов для ионов  $\text{K}^+$ . Последующий отток  $\text{K}^+$  вызывает гиперполяризацию ГМК и снижение тонуса.

Блокируя  $\text{Na}^+$ -каналы, мебеверин препятствует наполнению депо внеклеточным  $\text{Ca}^{2+}$ . В присутствии мебеверина, даже если происходит активация  $\alpha_1$ -адренорецепторов, депо  $\text{Ca}^{2+}$  опустошается, но адекватно заполниться снова не может. Соответственно наблюдается лишь кратковременный отток  $\text{K}^+$  из клетки, и постоянной релаксации или гипотонии мышечных волокон не происходит.

Важно, что прием мебеверина

вызывает «нормализующий» эффект на моторную функцию тонкой кишки, которая, как указывалось, тесно связана с моторикой желчевыводящих путей.

Мебеверин обладает благоприятными фармакокинетическими параметрами, включающими короткий период полувыведения.

**Антагонисты периферических рецепторов серотонина** (*ондасетрон, алосетрон*) обладают большим спектром побочных действий, в том числе гепатотоксическим потенциалом. Ондасетрон не продемонстрировал желаемый уровень безопасности при назначении пациентам с запорами.

**Препараты других классов.** *Гимекромон* оказывает расслабляющее действие на ГМК желчевыводящих путей и сфинктера Одди и не стимулирует моторику желчного пузыря. Однако гимекромон обладает холеретическим действием, в связи с чем возможно обострение симптомов имеющегося заболевания желчевыводящих путей. Кроме того, под его влиянием возможно раздражение слизистой оболочки желудка.

Интересны наблюдения, демонстрирующие эффективность препаратов, традиционно используемых для лечения бронхообструктивного синдрома (стимуляторы  $\beta_2$ -адренорецепторов и аминофиллина), в коррекции нарушений моторики желчных путей.

Стимуляторы  $\beta_2$ -адренорецепторов способствуют накоплению в клетке цАМФ и, как следствие, – снижению содержания кальция и расслаблению миоцита.

Аминофиллин, подавляющий процесс разрушения цАМФ, также способствует проявлению этого эффекта. Спазмолитическое действие данных препаратов, возможно, в сочетании с нитратами, заслуживает дальнейшего изучения, особенно в ситуациях, когда необходимо купирование приступов билиарной колики.

Предложено применение нейрореплетика *хлорпромазина*, обладающего свойствами антагониста кальмодулина, для лечения дисфункции сфинктера Одди. Хлорпромазин оказывает выраженное расслабляющее действие на ГМК и обладает седативными свойствами. Однако его применение ограничено частотой побочных эффектов.

Имеются сообщения об эффективном применении *синтетического холецистокинина* для купирования болей при дисфункции сфинктера Одди. Поскольку инъекция больших доз этого пептида может вызвать парадоксальный ответ сфинктера Одди, при его использовании необходима осторожность: его следует назначать в виде носовых капель. Это средство ждет клинической апробации.

Обобщая изложенное, можно определить область применения препаратов, используемых для лечения расстройств моторики желчевыводящих путей.

**Области применения различных холекинетиков.**

- *Гипотоническая дискинезия желчного пузыря:*
  - собственно холекинетики в виде курсового лечения.
- *Воспалительные заболевания желчевыводящих путей; обструкция желчевыводящих путей (купирование и предупреждение желчной колики):*
  - ингибиторы ФДЭ IV типа парентерально и внутрь;
  - мебеверин (Дюспаталин) внутрь;

– блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов внутрь;  
– холиноблокаторы парентерально;  
– нитраты сублингвально.  
*Дисфункция сфинктера Одди:*  
– купирование острых приступов

(нитраты сублингвально, ингибиторы ФДЭ IV типа парентерально,  $\beta_2$ -адреноблокаторы (?) ингаляторно, синтетический холецистокинин (?) парентерально, интраназально);  
– предупреждение приступов

(ингибиторы ФДЭ IV типа внутрь курсами, мебеверин внутрь курсами, блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов внутрь курсами, гимекромон внутрь курсами).

### Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапорт С.И. (ред.) Краткое руководство по гастроэнтерологии. – М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2001.

2. Хендерсон Дж.М. Патофизиология

органов пищеварения: Пер. с англ. – М.: СПб: Бином-Невский Диалект, 1997.

3. Шептулин А.А. Современные представления о синдроме раздраженного кишечника // Рус. мед. журн. – 2001. – Том 9, № 12. – С. 4–7.

4. Harrison's Principles of Internal

Medicine. – Fourteenth Ed. – Copyright © 1998 – By The McGraw-Hill Companies, Inc., USA.

5. Herfindal E.T., Gourley D.R. (ed.) Textbook for therapeutics: drug and disease management. 6th ed. – Copyright © 1996 – Williams & Wilkins, Baltimore, USA.

УДК (616.33-008.17-031:611.329)-053.9

# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов пожилого и старческого возраста

А.Г. Арутюнов, С.Г. Бурков

(Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ, г. Москва)

У пожилых пациентов *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ) протекает, как правило, тяжелее, чем у молодых или больных среднего возраста. Кроме того, у пожилых в круг дифференциальной диагностики должно включаться большое число заболеваний, в первую очередь онкологических. При верифицированном диагнозе ГЭРБ ответ на терапию *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) хороший, что диктует необходимость начинать лечение именно с этих препаратов. Помимо ликвидации эндоскопических проявлений лечение омепразолом существенно повышает качество жизни пожилых больных ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патофизиология в пожилом и старческом возрасте, диагностика и лечение.

**Н**есмотря на демографические сдвиги в мире, приведшие к повсеместному постарению населения, мало внимания уделяется изучению состояния органов пищеварения в возрастном аспекте. Вместе с тем болезни желудочно-кишечного тракта встречаются часто у пожилых людей, а их клинические проявления, осложнения и лечение могут быть отличными от таковых у пациентов молодого и среднего возраста. Данный класс болезней – частая причина заболеваемости и смертности в пожилом и старческом возрасте.

*Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) присущи развитие характерных симптомов и (или) воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и (или) дуоденального содержимого [5].

ГЭРБ относится к числу наибо-

лее распространенных заболеваний органов пищеварения [3, 5], к которому в последнее десятилетие приковано пристальное внимание гастроэнтерологов в нашей стране и за рубежом. Между тем изучению данной проблемы в возрастном аспекте посвящено весьма мало работ, что и послужило основанием для данной публикации.

ГЭРБ, как представляется, более частое страдание пожилых людей, чем молодых, хотя частота и распространенность ее точно не установлены. Вместе с тем известен факт учащения *грыж пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД) и дисфункции пищевода с возрастом [4, 8]. Поэтому можно предположить, что ГЭРБ более характерна для пожилых людей, чем принято считать.

Результаты популяционного исследования в Финляндии (600 включенных в него пациентов в возрасте 65 лет и старше) показали, что частота ежемесячных симп-

томов ГЭРБ (изжога и регургитация) достигает 53,5% у мужчин и 66,2% у женщин [32]. По нашим данным, совокупная частота *рефлюкс-эзофагитов* (РЭ), диагностированных в процессе рутинного эндоскопического обследования верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов старше 65 лет, составляет 10,7%. Наибольшее число больных было в возрасте 65–70 лет. Возможно, объяснить данный факт можно тем, что это была наиболее многочисленная группа обследованных.

## Патофизиология

Патофизиологические изменения функции пищевода вследствие старения отчасти могут приводить к высокой частоте ГЭРБ в пожилом и старческом возрасте. Еще в 1964 г. F.F. Zboralske и соавт. [37] предложили термин «*пресбиэзофагус*» («*presbyesophagus*») для

описания дегенеративных изменений в пищеводе по мере старения.

Позднее эти изменения были расценены как вторичные вследствие сопутствующих болезней, развивающихся у пожилых людей (например, диабетической нейропатии, других неврологических нарушений), а также влияния принимаемых лекарств, но не из-за старения самого по себе.

Вместе с тем исследования последних лет [36] свидетельствуют о более высокой частоте *гастроэзофагеальных рефлюксов* (ГЭР) у пожилых, ассоциированной со значительным укорочением внутрибрюшного сегмента пищевода и *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС).

Описаны и другие изменения пищевода, которые могут сочетаться с ГЭР у лиц пожилого и старческого возраста: снижение вторичной перистальтики [33], повышение частоты третичных сокращений [16], более низкая амплитуда перистальтических сокращений на 5 и 10 см выше НПС [28].

Манометрические исследования, проводившиеся у 79 здоровых добровольцев [15], показали, что возраст имеет обратную корреляцию с давлением и длиной НПС. Возраст прямо коррелирует с количеством одновременных сокращений. Эти данные согласуются с результатами ранее проводившихся изысканий, показавших заметное падение числа сокращений пищевода после глотания, которые в итоге ведут к неполному опорожнению пищевода при проглатывании как высоко-, так и низковязких жидкостей у пожилых, к более частому рефлюксу желудочного содержимого после приема воды [13, 35, 36]. Интересно, что пожилые люди ощущают (различают) эпизоды рефлюкса реже, чем молодые (12, 19, 24).

Манометрическое и скинтиграфическое обследования здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 80 лет подтвердили, что у лиц старшего возраста чаще бывают аномальная перистальтика и большая продолжительность эпизодов ГЭР,

Таблица 1. Потенциальные причины ГЭРБ у пожилых людей (по A. Pilotto и соавт., 2003)

#### Функциональные причины

Нарушение моторики пищевода  
Снижение давления и длины НПС  
Нормальная секреция желудочной кислоты  
Замедление опорожнения желудка  
Снижение секреции слюны  
Снижение резистентности слизистой оболочки вследствие нарушения эпителиальной регенерации  
Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс желчи

#### Анатомические причины

Грыжи пищевода и диафрагмы  
Трудности в поддержании вертикального положения тела

#### Прием лекарственных препаратов

##### Прямое повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода

Аспирин  
НПВП (*нестероидные противовоспалительные препараты*)  
Соли калия  
Соли железа  
Кортикостероиды  
Алендронат

##### Непрямое действие, снижение давления в НПС

Теofilлин  
Нитраты  
Блокаторы кальциевых каналов  
Бензодиазепины  
Допамиnergические препараты  
Трициклические антидепрессанты  
Антихолинергические препараты

чем у лиц молодого и среднего возраста [13].

Морфологическое подтверждение этих функциональных изменений, однако, имеет слабую доказательную базу. Известно, что даже если толщина гладких мышц пищевода у человека не изменяется с возрастом, число миэнтеральных нейронов в нем уменьшается с возрастом, особенно в верхней трети на уровне соединения пищевода с гортанью [6].

Прочие причины ГЭР у пожилых, как правило, вторичны и являются следствием сопутствующих системных заболеваний, нарушения секреции слюны, замедления опорожнения желудка, снижения резистентности тканей, вследствие нарушений регенерации эпителиальных клеток или дуоденогастроэзофагеального рефлюкса желчи [34]. Важно отметить, что старение *per se* не приводит к снижению желудочной секреции у пациентов старшего возраста [29].

Вне всяких сомнений у пожилых больных имеет место более высо-

кая встречаемость факторов риска развития ГЭРБ, которые предрасполагают «стареющий» пищевод к повреждению (табл. 1).

## Симптоматология

Анализ клинических проявлений ГЭРБ у больных пожилого и старческого возраста имеет несомненное значение для диагностики, поскольку повседневная практика показывает, что реально существуют различия симптоматики у молодых и пожилых пациентов. Эти различия объективно представлены в работе M. Franceschi и соавт. [14], включавшем 775 пациентов, страдавших РЭ, разделенных на *четыре* возрастные группы: *молодые* (16–49 лет), *взрослые* (50–69 лет), *пожилые* (70–84 года) и *очень старые пациенты* (старше 85 лет).

По сравнению с молодыми и взрослыми лицами у пожилых больных чаще встречались тяжелый эзофагит (3,1; 5,8; 13,3 и 23,4% соответственно) и ГПОД (44,8; 51; 51,9 и 62,1%). Более того, с увеличени-



ем возраста наблюдалась значительно меньшая частота таких типичных симптомов, как изжога (70,8, 54,8, 34,4 и 18,6%), регургитация (12,5, 19,2, 12,1 и 8,2%), боль (58,3, 51,9, 34,2 и 28,3%).

В противоположность этому частота рвоты, анорексии, дисфагии, анемии, мелены, потери массы тела реально возрастала. Клиническим следствием редкости типичных симптомов рефлюкса у пожилых является тот факт, что ГЭРБ у пожилых может быть «просмотрена», особенно при легких формах РЭ, а многие пациенты могут страдать от субклинических форм заболевания. Причина подобного различного клинического проявления заболевания у пожилых не ясна.

Возможно, имеет значение снижение чувствительности к висцеральной боли, как это показано в работе, основанной на использовании растяжения баллона в пищеводе [24]. А недавнее исследование по 24-часовому мониторингу рН в пищеводе и эндоскопии подтвердило зависимое от возраста снижение хемочувствительности слизистой оболочки пищевода к кислоте [12]. Это же исследование подтвердило тот факт, что у пациентов старших возрастных групп, страдающих ГЭРБ, имеется сниженная выраженность симптомов заболевания, несмотря на наблюдающуюся тенденцию к повышению степени тяжести повреждения слизистой оболочки пищевода и удлинение времени экспозиции кислоты в нем.

### Диагностика

Проводя обследование пациентов пожилого и старческого возраста с целью диагностики заболеваний пищевода, необходимо руководствоваться следующими принципами:

- пожилые больные более чувствительны к осложнениям (эрозивный эзофагит, пептическая стриктура и пищевод Баррета более характерны для пожилых пациентов с ГЭРБ);
- заболевания пищевода могут

проявляться атипичными симптомами или симптомы могут быть отнесены на счет других сосуществующих нарушений и болезней (боль в грудной клетке вследствие ГЭРБ может быть спутана с *ишемической болезнью сердца* – ИБС); в дополнение – мало пожилых людей ищут медицинскую помощь, поскольку они лучше «переносят» симптомы, что и ведет к поздней диагностике;

- некоторые заболевания (целероховский дивертикул, шейные остеофиты и аортальная дисфагия) – удел исключительно пожилых людей;
- пожилые больные более подвержены побочным эффектам медикаментозных средств, таких, как метоклопрамид и  $H_2$ -блокаторы гистаминовых рецепторов, используемых для лечения ГЭРБ;

- частота заболеваний меняется по мере старения (например, когда пожилой пациент жалуется на симптомы, предполагающие ахалазию кардии, необходимо быть более подозрительным относительно псевдоахалазии, ассоциированной с неопластическим процессом).

У пациентов молодого и среднего возраста клинический диагноз ГЭРБ может быть установлен, если типичные симптомы устраняются в процессе антирефлюксной терапии. Из утвержденных в настоящее время рекомендаций по обследованию и лечению данной категории пациентов следует, что сначала допустимо проводить «пробное лечение», а инструментальную диагностику (эндоскопию, рентгенологическое исследование, функциональные тесты) осуществлять лишь при симптомах, не поддающимся терапии, рецидивирующих обострениях или при симптомах «тревоги» (потеря массы тела, анемия, дисфагия).

Наоборот, у пациентов пожилого и старческого возраста ГЭРБ очень часто протекает атипично или с неспецифическими симптомами и, как правило, наблюдается более тяжелая стадия болезни, несмотря на незначительную выраженность симптомов, поскольку существует кумулятивное поврежде-

ние слизистой оболочки пищевода вследствие заброса кислоты в течение многих лет.

По этой причине эндоскопия должна проводиться как можно раньше, как первый диагностический тест у всех пожилых пациентов с типичными симптомами (изжога, регургитация кислоты) *вне зависимости от тяжести или продолжительности жалоб*. Более того, пожилые пациенты без типичных симптомов в момент осмотра гастроэнтерологом, но с ГЭРБ в анамнезе, также в обязательном порядке должны обследоваться эндоскопически [6].

*Ранняя эндоскопия* верхних отделов пищеварительного тракта незаменима в диагностике РЭ и ГПОД и оценке степени тяжести первого. Действительно, тяжесть клинического течения эзофагита и наличие грыжи – важные прогностические факторы, которые необходимо учитывать при длительном наблюдении и лечении подобной категории пациентов. Кроме того, ранняя эндоскопия позволит диагностировать возможные осложнения ГЭРБ (стриктуры, пищевод Баррета), сопутствующие гастродуоденальные заболевания (язвенную болезнь, геликобактерную инфекцию).

Как показали наши исследования, из 1234 пациентов в возрасте старше 65 лет в процессе *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС), проводившейся по различным показаниям, патология пищевода выявлена в 587 (47,6%) случаях, а ГЭРБ – в 132 (10,7%). У 4 (0,32%) больных диагностирован рак пищевода.

В повседневной жизни практические врачи стараются избавить своих пожилых пациентов от инструментального обследования, мотивируя обременительностью процедуры и наличием у больного сопутствующей патологии внутренних органов. Однако наше исследование, основанное на эндоскопическом обследовании верхних отделов пищеварительного тракта у 34 больных с подтвержденным диагнозом ИБС, стенокардии напряжения I–III функциональных классов на фоне суточного монитори-

рования ЭКГ по Холтеру, ни в одном случае не выявило осложнений функции сердечно-сосудистой системы, значимого усугубления функционального состояния, появления жизнеопасных изменений работы сердца.

*Рентгенологическое исследование пищевода* – эффективный метод диагностики ГПОД [4]: показано как часть диагностического алгоритма для обследования пациентов с подозрением на двигательные нарушения, ахалазию кардии, пептическую стриктуру, рак пищевода. Рентгеноскопия и рентгенография хорошо переносятся пожилыми пациентами. Единственное, на что необходимо обратить внимание, так это на развитие в последующие дни затруднений с опорожнением кишечника вследствие приема контрастной массы.

Изыскания последних лет [1, 2] убедили нас в возможности *ультразвуковой диагностики* ГПОД, желудочно-пищеводного рефлюкса, рака пищевода. Данный простой и необременительный для пожилого человека высокоточный метод должен занять свое достойное место в диагностике заболеваний пищевода у пациентов старших возрастных групп.

*24-часовая рН-метрия и манометрия пищевода* необходимы и показаны пациентам, толерантным к медикаментозному лечению или готовящимся к оперативному лечению. В случаях эндоскопически *негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (НГЭРБ), рН-метрия может подтвердить необходимость более мощной лекарственной терапии.

**Пробное лечение ингибиторами протонной помпы** (ИПП) сравнительно недавно предложено в качестве важного диагностического инструмента у больных ГЭРБ [3, 5]. Однако у пожилых больных вследствие описанных выше причин подобный вариант может оказаться просто опасным, без проведения эндоскопии. Этот парадоксальный, менее щадящий, более агрессивный диагностический подход у пожилых

пациентов оправдан и рекомендуется, чтобы избежать возможных диагностических ошибок [6].

### Дифференциальная диагностика

В круг дифференциально-диагностического поиска при ГЭРБ у пациентов старших возрастных групп включаются различные страдания. Дифференциальную диагностику ГЭРБ [5] следует проводить:

1) при дисфагии – с доброкачественными и злокачественными опухолями, пептическими стриктурами, аортальной дисфагией, медиастиальной аденопатией, постхирургическими изменениями, ахалазией, склеродермией, лекарственными повреждениями;

2) при желудочно-кишечном кровотечении – с синдромом Маллори–Вейса, с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, кровотечением, осложнившим течение язвенной болезни;

3) при бронхообструктивном синдроме – с бронхиальной астмой, хроническим бронхитом; например, из 156 больных, наблюдающихся пульмонологом нашей поликлиники по поводу бронхиальной астмы, при дополнительном обследовании ГЭРБ была диагностирована у 94, из них 70 (74,5%) были в возрасте старше 60 лет);

4) при некардиальной боли в грудной клетке – с ИБС.

### Лечение

Основные задачи лечения ГЭРБ у пожилых больных включают максимально быстрое избавление (облегчение) от симптомов, заживление эзофагита, поддержание ремиссии и предупреждение рецидивов, лечение осложнений, если таковые развиваются. Для решения этих задач проводится комплексная терапия, включающая комбинацию из *трех* основных направлений: соблюдение диеты и рекомендаций по изменению стиля жизни, медикаментозное и хирургическое лечение.

*Общие рекомендации по изменению стиля жизни и диете традиционны и включают:*

- сон с приподнятым не менее чем на 15 см головным концом кровати;
- снижения массы тела, если имеется ее избыток;
- не ложиться после еды в течение 1–1,5 ч;
- не принимать пищу перед сном (последний прием – за 3 ч до сна);
- частое дробное питание (не менее 5–6 раз в день);
- во время еды не разговаривать;
- ограничить прием жиров, увеличить в рационе количество белка;
- ограничить (отказаться) потребление содержащих кофеин (кофе, крепкий чай, кока-кола) и газированных напитков, цитрусовых соков, томатов, в том числе кетчупа, сока;
- ограничить прием горячей, острой пищи;
- отказаться от курения;
- избегать ношения тесной одежды, тугих поясов;
- включать в рацион продукты богатые пищевыми волокнами.

Поскольку пациенты пожилого и старческого возраста, как правило, принимают большое количество лекарств, в том числе способных привести к дисфагии или РЭ, превентивной стратегией для них будет рекомендация по приему лекарственных средств только сидя или стоя, запивая адекватным (не менее 100–150 мл) количеством жидкости, исключение приема препаратов перед сном, прием (по возможности) растворимых или жидких форм медикаментов (если таковые существуют).

Следует стараться избегать приема медикаментозных средств, снижающих давление в НПС, вызывающих ГЭР, а при возможности – их отменить (табл. 2).

В недавно опубликованной работе [7] приводятся интересные сведения, показывающие, что употребление жевательной резинки в течение 1 ч после приема пищи

Таблица 2. Лекарственные средства, способные привести к развитию ГЭРБ у пациентов пожилого и старческого возраста

<b>Обладающие прямым повреждающим действием</b>
Аспирин
НПВП
Соли калия
Сульфат железа
Кортикостероиды
Алендронат
<b>Обладающие непрямым действием, снижающие давление в НПС</b>
Теofilлин
Нитраты
Блокаторы кальциевых каналов
Бензодиазепины
Допамиnergические средства
Трициклические антидепрессанты
Антихолинергические препараты

снижает продолжительность рефлюкса кислоты в постпрандиальный период, в то время как положительный эффект ходьбы в течение 1 ч после еды давал положительный результат лишь при слабой выраженности РЭ. Поэтому и у пациентов старшего возраста с сохраненным жевательным аппаратом подобная рекомендация может оказаться уместной.

Вместе с тем необходимость включения всех этих рекомендаций по изменению стиля жизни как важной составляющей успешной антирефлюксной терапии неоднозначна. К сожалению, сравнительных исследований, посвященных роли соблюдения подобных рекомендаций при ГЭРБ у пациентов различного возраста, не проводилось. Тем не менее, с точки зрения клинической перспективы, больным с легким течением ГЭРБ, с нечасто повторяющимися симптомами, особенно пациентам с высоким уровнем комплаентности, мотивированных следовать этим рекомендациям, имеются все основания настоятельно рекомендовать придерживаться данных советов.

Однако у пациентов с более тяжелыми проявлениями болезни соблюдение подобных рекомендаций будет иметь меньшее влияние на ее исход, чем медикаментозная терапия. В этих случаях больные могут решать сами, основываясь на самочувствии и контроле симпто-

мов, насколько «прилежными» им следует быть [6].

### Медикаментозная терапия

Соблюдение рекомендаций по изменению стиля жизни и диеты, прием антацидов, как показывает практика, оказывается эффективным лишь при НГЭРБ. Прокинетика в виде монотерапии или в комбинации с антисекреторными препаратами умеренно эффективны при ГЭРБ и требуют длительного применения до того момента, как положительный результат станет очевиден. Ни одно из рандомизированных контролируемых клинических исследований не продемонстрировало положительной роли этих лекарственных средств в лечении ГЭРБ у пожилых. Возможные побочные эффекты антацидов (перегрузка солями алюминия, запор, гиперкальциемия, влияние на всасывание других препаратов, в частности антибиотиков) также ограничивают их применение у пожилых.

Прокинетик *метоклопрамид*, антагонист допамина, может привести к экстрапирамидным расстройствам, в то время как *цизаприд* был изъят с рынка в США и странах Европы, включая Россию, из-за случаев желудочковой аритмии, возникших после его применения у пациентов, принимавших *кетоконазол* и *макролиды*. По этим причинам нет оснований рекомендовать

данные лекарственные средства для лечения ГЭРБ у пожилых.

Традиционно антирефлюксная терапия фокусируется на подавлении секреции соляной кислоты H<sub>2</sub>-блокаторами и ИПП.

Ретроспективный анализ 2 мультицентровых рандомизированных клинических исследований показал отсутствие значимых различий в уровне излечения эзофагита у молодых и пожилых больных. Однако результаты лечения ИПП (один раз в сутки) через 4 и 8 нед терапии оказались более впечатляющими, чем при приеме H<sub>2</sub>-блокаторов (2 раза в день) [20].

Эти данные подтверждает и метаанализ 43 статей, посвященных лечению 7635 пациентов в возрасте от 18 до 89 лет со II–IV стадиями РЭ на протяжении 12 нед и менее. Степень заживления эрозивно-язвенных повреждений пищевода был наивысшим для ИПП (83,6±1,4%) против H<sub>2</sub>-блокаторов (51,9±17,1%) или плацебо (28,2±15,6%). Более того, ИПП быстрее и более полно купировали изжогу, чем H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов [10].

Объяснением данного обстоятельства может служить тот факт, что к H<sub>2</sub>-блокаторам быстро развивается привыкание. С течением времени антисекреторный эффект данного класса блокаторов желудочной секреции снижается, что, возможно, обусловлено повышением уровня гастрина, активирующего париетальные клетки. Толерантность развивается через 72 ч (!) после начала перорального приема.

Таким образом, неадекватное подавление секреции кислоты и развитие толерантности может иметь клиническое значение, ставя под сомнение целесообразность использования H<sub>2</sub>-блокаторов для лечения ГЭРБ вообще и у пациентов старшего возраста в частности. Исследования, посвященные сравнительному анализу вариантов медикаментозного лечения пожилых больных с ГЭРБ подтвердили, что двухмесячная терапия *омепразолом* (как впрочем и *лансопразолом*

и *пантопразолом*) высокоэффективна в излечении РЭ, устранении симптоматики, при отсутствии значительных побочных эффектов и отличной комплаентности [6].

В целом все ИПП хорошо переносятся, а частота возможных вариантов побочных эффектов не превышает 2,5%. Доказано, что *омепразол* и *пантопразол* не влияют на сердечный ритм, показатели ЭКГ и АД.

Терапия *омепразолом* эффективна и для купирования внепищеводных проявлений ГЭРБ. Наш опыт показывает, что назначение *омепразола (ультопа)* по 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед у пациентов, страдающих ГЭРБ и бронхиальной астмой, на фоне стандартной бронхолитической терапии приводит не только к заживлению эзофагита, но и, во-первых, к уменьшению числа приступов затрудненного дыхания как в течение дня (с 3,9 до 1,2), так и ночи, во-вторых, к достоверному снижению потребления бронхорасширяющих препаратов (в среднем с 5,8 до 3,6 раз в сутки).

В 31% случаев зафиксировано возрастание объема фиксированного вдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) более чем на 15%. Изжога, ухудшавшая и без того плохое самочувствие больных, была полностью купирована после начала терапии ультопом у большинства из них ко 2–3-м суткам. Четырехнедельный курс сочетанной терапии привел к значительному улучшению качества жизни пациентов, оценивавшегося по визуальной аналоговой шкале (с 5,6 до 9,1 балла).

### Длительная медикаментозная терапия

ГЭРБ – хроническая рецидивирующая болезнь («заболевание всей жизни»), и большинству пациентов требуется длительное лечение для контроля симптомов и поддержания ремиссии.

Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют, что после заживле-

ния эзофагита у 80–90% пациентов, принимающих плацебо или не использующих лекарственные препараты вообще, повторное обострение заболевания развивается в ближайшие 6–12 мес [9].

Более того, в недавнем исследовании [30] было показано, что 68% из 138 излеченных пациентов с РЭ в возрасте старше 65 лет по-прежнему нуждались в поддерживающей терапии через 6 мес, 46% терапия требовалась и после 3 лет наблюдения. В этой же работе показано, что частота обострения эзофагита оказалась значительно выше у нелечившихся пациентов, чем у тех, кто получал поддерживающую антисекреторную терапию после 6 мес (59% против 8,5%), 1 года (65,5% против 20,7%) и 3 лет (57,1 против 8,3%).

В этой «возрастной» популяции наиболее эффективной мерой предупреждения развития обострения была поддерживающая терапия антисекреторными препаратами (*омепразолом*). Небезынтересным может служить и наблюдение относительно влияния факторов, повышающих риск развития повторных обострений ГЭРБ, каковыми являлись типичные симптомы и высокая степень эзофагита в дебюте заболевания, наличие ГПОД. Эти данные находятся в полном согласии с результатами исследований, проводившихся у пациентов молодого и среднего возраста [9, 26].

Весомое число публикаций подтверждает более высокую эффективность ИПП, чем H<sub>2</sub>-блокаторов и прокинетиков в поддержании ремиссии ГЭРБ. Терапия в течение 1 года *омепразолом* в дозе 20 мг/сут сочеталась с 80% уровнем поддержания ремиссии [6].

Существуют работы, подтверждающие высокую эффективность длительного применения *омепразола* для лечения ГЭРБ. Так, N.I. McDougall и соавт. [26] показали, что у 24–75% пациентов, находившихся 3–10 лет на антисекреторной терапии, не было зафиксировано обострений заболевания или развития побочных эф-

фектов, потребовавших отмены препарата.

Кроме того, у пожилых больных более длительные сроки поддержания ремиссии, чем у пациентов молодого и среднего возраста во время поддерживающей терапии ИПП.

### Лечение ГЭРБ и качество жизни больных

Качество жизни – важный терапевтический параметр у пациентов, страдающих ГЭРБ. Несколько исследований [6, 14] доказали, что лечение ИПП значительно улучшает не только клинические проявления болезни, но и некоторые физические и психические аспекты качества жизни вне зависимости от того, излечен ли эзофагит.

Хотя определение качества жизни в пожилом возрасте – трудная задача вследствие разнообразия физических, психологических и социальных условий, которые определяют общее хорошее самочувствие пожилого пациента.

В недавно проведенном исследовании [6] с целью установления эффективности терапевтического воздействия ИПП как на купирование симптомов ГЭРБ, так и на уровень депрессии было показано, что назначение ИПП привело не только к разрешению симптомов ГЭРБ, но и к значительному уменьшению депрессии через 2 и 6 мес терапии.

Наши данные (приведенные выше) также свидетельствуют о положительном влиянии терапии *омепразолом (ультопом)* на улучшение качества жизни пациентов, страдающих ГЭРБ и бронхиальной астмой. Однако дальнейшие исследования необходимы для установления роли антисекреторной терапии в улучшении и других аспектов качества жизни больных.

### Безопасность длительной терапии ИПП

Из-за глубокого подавления секреции соляной кислоты выска-

зывались сомнения относительно безопасности продолжительного лечения ИПП. Недавние публикации показали, что эти опасения напрасны.

Исследование, посвященное длительному лечению *омепразолом* (до 11 лет) 230 пациентов с рефрактерной ГЭРБ (средний возраст – 63 года, 36% – лица старше 70 лет), доказало, что ежегодная частота развития атрофии слизистой оболочки тела желудка составляет 4,7 и 0,7% у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов соответственно. Эти данные получены на основе изучения биоптатов слизистой оболочки желудка пожилых пациентов с выраженным гастритом, имевшем место в начале исследования. Ни одного случая развития дисплазии или неоплазии не было установлено [22].

Поскольку эффект длительной терапии ИПП на всасывание витамина  $B_{12}$  остается дискуссионным, было бы честно признать необходимость проведения периодического мониторинга уровней

витамина  $B_{12}$  у пожилых пациентов, получающих длительную терапию ИПП, особенно у ослабленных или плохо питающихся.

### Оперативное лечение

Роль хирургического лечения спорная. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что пациенту старшего возраста не следует отказываться в антирефлюксной операции, исключительно базируясь на возрасте. В целом [6] хирургическое лечение может быть показано следующим группам пожилых больных:

- при неудаче медикаментозного лечения (неэффективности полной дозы);
- с серьезными осложнениями (например, стриктурами, не поддающимися эндоскопическому лечению);
- с тяжелой дисфагией, аспирацией или атипичными симптомами, такими, как некардиальная боль в грудной клетке, бронхиальная астма;
- с большой ГПОД;

– с пренеопластическим повреждением пищевода, аналогичным пищеводу Баррета.

Естественно, предпочтение должно быть отдано лапароскопическим методам. С точки зрения цены – лечение *омепразолом* предпочтительнее лапароскопической фундопликации по Ниссену [6].

В заключение необходимо сказать, что, поскольку у гериатрических пациентов симптомы ГЭРБ не отражают истинного положения, заболевание протекает тяжелее, чем у молодых или больных среднего возраста, а ответ на медикаментозное лечение хороший. Более агрессивная стратегия диагностики (включая в первую очередь ЭГДС) и лечения (в первую очередь применение ИПП) – наиболее подходящая для данной категории пациентов ГЭРБ.

А как наиболее изученный, безопасный (и что немаловажно для нашей страны – доступный), следует использовать *омепразол* (*ультол*), позволяющий адекватно контролировать клинико-эндоскопические проявления болезни.

### Список литературы

1. Бурков С.Г. Ультразвуковая диагностика аксиальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1997. – Т. 7, № 2. – С. 80–82.
2. Бурков С.Г., Атабекова Л.А., Александрова Т.А., Славянова И.Л. Трансабдоминальная ультразвуковая диагностика заболываний пищевода // Кремлевская мед. – 2000. – № 1. – С. 80–83.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода и желудка: Краткое практическое руководство. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 144 с.
4. Положенкова Л.А. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы в терапевтической практике (клиника, диагностика и лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1973. – 19 с.
5. Рациональная фармакотерапия заболываний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др.; Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Литтера, 2003. – 1046 с.
6. Aging and the gastrointestinal tract / Vol. ed. A. Pilotto, P. Malfertheiner, P.R. Holt. – KARGER, Basel, 2003. – Vol. 32. – 218 p.
7. Avidan D., Sonnenberg A., Schnell T.G., Sontag S.J. Walking and chewing reduce postprandial acid reflux // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 15. – P. 151–155.
8. Cameron A.J. Barrett's esophagus: Prevalence and size of hiatal hernia // Amer. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. – P. 2054–2059.
9. Carlsson R., Galmiche J.P., Dent J. et al. Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: A meta-analysis of long-term omeprazole trials // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11. – P. 473–482.
10. Chiba N., De Gara C.J., Wilkinson J.M., Hunt R.H. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112. – P. 1798–1810.
11. El-Serag, Sonnenberg A. Associations between different forms of gastroesophageal reflux disease // Gut. – 1997. – Vol. 41. – P. 594–599.
12. Fass R., Pulliam G., Johnson C. et al. Symptom severity and oesophageal chemosensitivity to acid in older and young patients with gastroesophageal reflux // Age Aging. – 2000. – Vol. 29. – P. 125–130.
13. Ferrioli E., Olivera R.B., Matsuda N.M. et al. Aging, esophageal motility, and gastroesophageal reflux // Amer. Geriatr. Soc. – 1998. – Vol. 46. – P. 1534–1537.
14. Franceschi M., Leandro G., Novello R. Elderly subjects with esophagitis have different symptomatology and more severe disease than adult and young patients // Gut. – 2001. – Vol. 49, suppl 3. – P. A 2335.
15. Grande L., Lacima G., Ros E. et al. Deterioration of esophageal motility with age: A manometric study of 79 healthy subjects // Amer. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. – P. 1795–1801.
16. Grisham E.K., Ott D.J., Frederick M.G. et al. Functional abnormalities of the esophagus: A prospective analysis of radiographic findings relative to age and symptoms // Amer. J. Roentgenol. – 1996. – Vol. 167. – P. 719–723.
17. Guslandi M., Pellegrini A., Sorghi M. Gastric mucosal defences in the elderly // Gerontology. – 1999. – Vol. 45. – P. 206–208.
18. Hatlebakk J.G., Berstad A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of gastroesophageal reflux disease // Clin. Pharmacol. – 1996. – Vol. 31. – P. 386–406.
19. Hollis J.B., Castell D.O. Esophageal function in elderly men: A new look at 'presbyesophagus' // Fnn. Intern. Med. – 1974. – Vol. 80. – P. 371–374.
20. James O.F.W., Parry-Billings K.S. Comparison of omeprazole and histamine  $H_2$ -receptor antagonists in the treatment of elderly and young patients with reflux oesophagitis // Age Aging. – 1994. – Vol. 23. – P. 121–126.
21. Kennedy T., Jones R. The prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behavior of

patients with these symptoms // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 1589–1594.

22. *Klinkenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J.* et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: Efficacy, safety, and influence on gastric mucosa // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118. – P. 661–669.

23. *Klotz U.* Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori* // *Clin. Pharmacokinet.* – 2000. – Vol. 38. – P. 243–270.

24. *Lasch H., Castell D.O., Castell J.A.* Evidence for diminished visceral pain with aging: Studies using graded intraesophageal balloon distention // *Amer. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272. – P. G1–G3.

25. *Lazzaroni M., Porro G.B.* Treatment of peptic ulcer in the elderly. Proton pump inhibitors and histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists // *Drugs Aging*. – 1996. – Vol. 9. – P. 251–261.

26. *McDougall N.I., Johnston B.T., Kee F.* et al. Natural history of reflux oesophagitis: A 10 year follow-up of its effect on patient

symptomatology and quality of life // *Gut*. – 1996. – Vol. 38. – P. 481–486.

27. *Mold J.W., Reed L.E., Davis A.B.* et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in elderly patients in a primary care setting // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 86. – P. 965–970.

28. *Nishimura N., Hongo M., Yamada M.* et al. Effect of aging on the esophageal motor functions // *Smooth Muscle Res.* – 1996. – Vol. 32. – P. 43–50.

29. *Pilotto A., Vianello F., Di Mario F.* et al. Effect of age on gastric acid, pepsin, pepsinogen group A and gastrin secretion in peptic ulcer patients // *Gerontology*. – 1994. – Vol. 40. – P. 253–259.

30. *Pilotto A., Franceschi M., Leandro G.* et al. Long-term clinical outcome of elderly patients with reflux esophagitis: A six-month to three-year follow-up study // *Amer. J. Ther.* – 2002. – Vol. 9. – P. 295–300.

31. *Porro G.B., Lazzaroni M.* Prescribing policy for antiulcer treatment in elderly // *Drugs Aging*. – 1993. – Vol. 3. – P. 308–319.

32. *Raiha I.J., Hietanen E., Sourander L.B.* Symptoms of gastroesophageal reflux in elderly

people // *Age Aging*. – 1991. – Vol. 20. – P. 365–370.

33. *Ren J., Shaker R., Kusano M.* et al. Effect of aging on the secondary esophageal peristalsis: Presbyesophagus revisited // *Amer. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 268. – P. G772–G779.

34. *Tack J., van Trappen G.* The aging esophagus // *Gut*. – 1997. – Vol. 41. – P. 422–424.

35. *Ter R.B., Johnston B.T., Castell D.O.* Influence of age and gender of gastroesophageal reflux in symptomatic patients // *Dis. Esophagus*. – 1998. – Vol. 11. – P. 106–108.

36. *Xie P., Ren J., Bardan E.* et al. Frequency of gastroesophageal reflux events induced by pharyngeal water stimulation in young and elderly subjects // *Amer. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272. – P. G233–G237.

37. *Zboralske F.F., Amberg J.R., Soergel K.H.* Presbyesophagus: Cineradiographic manifestations // *Radiology*. – 1964. – Vol. 82. – P. 463–464.

## Школа клинициста

### Задача

Мужчина 39 лет, житель Поволжья, направлен к гепатологу с целью выяснения причины повышения активности аминотрансфераз. За 3 года до обращения перенес острый гепатит В, выписан с нормальными биохимическими показателями. Алкоголем не злоупотребляет, лекарственные препараты не принимает.

Во время диспансеризации при биохимическом исследовании крови отмечено значительное повышение активности АлАТ (420 Ед./л, норма до 40 Ед./л) и АсАТ (383 Ед./л, норма до 40 Ед./л). При исследовании сывороточных маркеров вирусов гепатитов В и С получена следующая картина: HBsAg (+), HBeAg (-), анти-HBcor IgG (+), анти-HBcor IgM (-), HBV ДНК (-), анти-HCV (-), HCV РНК (-). Дополнительно определены маркеры вируса гепатита D.

### Вопрос 1

Какие обстоятельства заставили гепатолога заподозрить гепатит D?

- А) место жительства пациента;
- Б) высокая активность аминотрансфераз;
- В) наличие HBsAg;
- Г) отсутствие HBV ДНК;
- Д) все перечисленное.

### Ответ

Б, В, Г.

Высокая активность ферментов цитолиза в сочетании с персистенцией вируса гепатита В при отсутствии маркеров его репликации служат основанием для исследования маркеров гепатита D. Район проживания рассматриваемого больного не относится к числу эндемичных по заболеваемости гепатитом D.

Выявлены суммарные антитела к HD Ag и HDV РНК. При функциональной биопсии печени выявлен гепатит высокой гистологической активности с тяжелым фиброзом (индекс гистологической активности – 14 баллов, индекс фиброза – 3 балла по системе Knodell).

### Вопрос 2

Какую схему противовирусного лечения целесообразно рекомендовать больному?

- А) интерферон- $\alpha$  – 3 млн ед. трижды в неделю 12 мес.;
- Б) интерферон- $\alpha$  – 6 млн ед. трижды в неделю 12 мес.;
- В) интерферон- $\alpha$  – 10 млн ед. трижды в неделю 12 мес.;
- Г) интерферон- $\alpha$  – 3 млн ед. трижды в неделю + рибавирин 1000 мг трижды в неделю в течение 6 мес.;
- Д) ламивудин – 100 мг в день 12 мес.

### Ответ

В.

При хроническом гепатите D эффективно назначение интерферона- $\alpha$  – только в высоких дозах (10 млн ед. трижды в неделю или 5–6 млн ед. ежедневно) на протяжении не менее 12 мес. Применение рибавирина и ламивудина не оказывает влияния на биохимическую и гистологическую активность гепатита и не подавляет репликацию вируса гепатита D.

### Вопрос 3

В какой части случаев хронического гепатита D наблюдается доброкачественное его течение без трансформации в цирроз?

- А) 75%;
- Б) 50%;
- В) 25%;
- Г) 15%;
- Д) 5%

### Ответ

Г.

### Вопрос 4.

Возможно ли достижение биохимического и гистологического ответов на противовирусную терапию при сохранении сывороточной HDV РНК?

### Ответ

Да.

## Правила для авторов

Редакция журнала «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна иметь препроводительное направление, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение или рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения.

3. В редакцию направляются:

а) отпечатанные первый и второй экземпляры текста статьи на листах формата А4 (210×297 мм) через два интервала (оригинальные исследования – до 10 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы, лекции и обзоры – до 12 страниц, опыт клинической работы – до 5 страниц);

б) резюме на русском языке объемом не более  $\frac{1}{3}$  страницы с указанием 3–5 ключевых слов;

в) один экземпляр препроводительной;

г) дискету 3,5" с текстом, рисунками и таблицами.

4. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения. Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами с указанием фамилии, имени, отчества и почтового адреса автора для переписки, а также номера контактных телефонов. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений. Цитаты, формулы, дозы лекарственных средств визируют на полях. В формулах необходимо размечать:

а) строчные «а» и прописные «А» буквы (прописные обозначают двумя черточками снизу, строчные – сверху);

б) латинские (подчеркивают синим карандашом) и греческие (красным) буквы;

в) подстрочные ( $p_1$ ) и надстрочные ( $10^9$ ) буквы и цифры.

5. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) представляют в черно-белом варианте в двух экземплярах. Фотографии должны иметь контрастное изображение на плотной глянцевой бумаге, без изгибов и повреждений. Рисунки, схемы и карты исполняются черной тушью на плотной бумаге или при помощи компьютерной графики. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом указы-

вают ее номер, название статьи, фамилию первого автора, верх и низ. Подрисуночные подписи печатают на отдельном листе с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

6. Таблицы представляются на отдельных листах, отпечатанные через два интервала. Они должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным. Фотографии не принимаются.

7. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны-производителя. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах *Международной системы (СИ)*.

8. Пристатейный библиографический список печатают на отдельном листе через два интервала. Представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках. Список должен быть оформлен в соответствии с ГОСТом 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 15 источников.

9. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

10. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать поступившие материалы. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется.

11. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей, резюме в массовых электронных базах данных и электронных WWW-страницах Интернет.

12. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Адрес редакции: 125284, Москва, а/я 74.

E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru