**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

АССОЦИАЦИЯ ТЕРАПЕВТОВ УЗБЕКИСТАНА

**АО «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
ТЕРАПИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ»**

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

М. М. Каримов, З. З. Саатов, Г. Н. Собирова

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**«BAKTRIA PRESS»
ТАШКЕНТ – 2015**

УДК 616. 3-008. 1 (035)
ББК 54. 13
К23

Каримов М. М.

Заболевания органов пищеварения [Текст]: руководство для врачей/М. М. Каримов, З. З. Саатов, Г. Н. Собирова. - Ташкент: Baktria press, 2016. - 400 с.

Методическое Руководство предназначено для гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, студентов и магистров медицинских вузов.

УДК 616. 3-008. 1 (035)
ББК 54. 13

© АО «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», 2016
© М. М. Каримов, З. З. Саатов, Г. Н. Собирова, 2016
© Baktria press, 2016

ISBN 978-9943-4568-3-9

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

АССОЦИАЦИЯ ТЕРАПЕВТОВ УЗБЕКИСТАНА

АО «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ»

«СОГЛАСОВАНО»
Начальник отдела по координации научно-исследовательской деятельности МЗ РУз
___Мавлянов И. Р.
«» _2015 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Начальник Главного Управления науки и учебных заведений МЗ РУз
__Исмаилов У. С.
«» _2015 г.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

(Руководство для врачей)

ТАШКЕНТ– 2015

Разработано АО «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»

Составители:
М. М. Каримов – д.м.н., главный консультант по гастроэнтерологии МЗ РУз, руководитель отделения патологии органов пищеварения АО «РСНПМЦТ и МР»;
З. З. Саатов – к.м.н., с.н.с. отделения патологии органов пищеварения АО «РСНПМЦТ и МР»;
Г. Н. Собирова – к.м.н., с.н.с. отделения патологии органов пищеварения АО «РСНПМЦТ и МР».

Рецензенты:
Ф. И. Хамрабаева, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Гастроэнтерологии и физиотерапии» ТашИУВ;
Л. Т. Даминова, д.м.н., профессор кафедры «Предметы терапевтического направления» Ташкентского Государственого Стоматологического Института.

Методическое руководство рассмотрено и утверждено на проблемной комиссии АО «РСНПМЦТ и МР», протокол № 10 от 26. 10. 2015 г.

Методическое руководство рассмотрено и утверждено на ученом Совете АО «РСНПМЦТ и МР», протокол № 11 от 28. 10. 2015 г.

Ученый секретарь, к.м.н. Расулова З. Д. __

Зам. директора по науке, д.м.н., профессор Камилова У. К. ___

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АИГ – аутоиммунный гепатит
АН– аналоги нуклеозидов и нуклеотидов
АНА – антинуклеарные антитела
АСГ – алкогольный стеатогепатит
БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГРС– гепаторенальный синдром
ГЭР–гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ИПП – ингибиторы протонной помпы
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ– неалкогольный стеатогепатит
НПС– нижний пищеводный сфинктер
НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь
НЯК – неспецифический язвенный колит
ПБЦ – первичный билиарный цирроз
ПВТ – противовирусная терапия
ПЖ – поджелудочная железа
ПЭ– печеночная энцефалопатия
РЭ – рефлюкс-эзофагит
СБП– спонтанный бактериальный перитонит
СОЖ –слизистая оболочка желудка
УВО – устойчивый вирусологический ответ
ХГ – хронический гастрит
ЦОГ – циклооксигеназа
ЯБ – язвенная болезнь
HBV – Hepatitis B virus (вирус гепатита В)
HCV – Hepatitis C virus (вирус гепатита С)
HDV – Hepatitis D virus (вирус гепатита D)
HP – Helico bacterpylori (геликобактер пилори)
Ig A, G, M – иммуноглобулины класса A, G, M
PegIFN– пегилированный интерферон-α
RBV – рибавирин

ВВЕДЕНИЕ

Предлагаемая читателям книга посвящена актуальным проблемам этиологии, патогенеза, диагностики и лечения наиболе часто всречаемых в нашем регионе заболеваний органов пищеварения.

Актуальность проблем, связанных с современным состоянием гастроэнтерологии и перспективами ее дальнейшего развития в Узбекистане обусловлена большим количеством больных с заболеваниями органов пищеварения, их тяжелым и нередко прогрессирующим течением, приводящим к преждевременной инвалидизации и смерти больных, необходимостью совершенствования методов лечения. Последнее десятилетие ознаменовалось крупными научными достижениями в изучении фундаментальных проблем гастроэнтерологии, позволившими пересмотреть наши взгляды на этиологию и патогенез ряда распространенных заболеваний органов пищеварения, существенно улучшить результаты их диагностики и лечения.

Гастроэнтерологическая служба нашей республики решает те же проблемы, что и во всем мире. В силу региональных особенностей распространенность некоторых заболеваний органов пищеварения в нашей стране имеют свои особенности. Это, во-первых, проявляется распространенностью заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, большим количеством воспалительных заболеваний кишечника, заболеваний гепатобилиарной системы. Соответственно этому, распространенность заболеваний органов пищеварения в нашей республике занимает третье место после заболеваний болезней органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Проблемы, стоящие перед нашими гастроэнтерологами к сегодняшнему дню, можно проследить по различным направлениям. Первое - это борьба с такими распространенными кислотозависимыми и хеликобактер-ассоцированными заболеваниями, как язвенная и рефлюксная болезни, хронические гастриты. Так, согласно

статистическим материалам Института здоровья Республики Узбекистан, распространенность язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки составляла 532 больных на 100 000 населения в 2011 г. При этом отмечено увеличение числа больных с желудочно-кишечными кровотечениями. Этот рост соответствует динамике частоты желудочно-кишечных кровотечений во всем мире и объясняется все более широким и бесконтрольным применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Открытие инфекции H. Pylori и установление ее роли в развитии таких заболеваний, как хронический гастрит, язвенная болезнь, рак желудка и др. , впервые поставили на повестку дня вопрос о принципиальной излечимости язвенной болезни и возможности действительно эффективной профилактики рака желудка. Проведение фундаментальных эпидемиологических исследований показало связь инфекции H. Pylori с частотой хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка у населения. Определение последовательности генома бактерии позволило выяснить многие факторы ее патогенности, приводящие в конечном итоге к возникновению указанных заболеваний. Совершенствование методов диагностики инфекции H. Pylori, разработка эффективных схем эрадикации и успешное внедрение их в клиническую практику способствовали значительному снижению частоты язвенной болезни и рака желудка, прекращению рецидивирования H. Pylori-ассоциированных гастродуоденальных язв. Между тем, Узбекистан наряду с другими странами нашего региона относится к странам с высоким уровнем инфицированности населения H. Pylori, достигающим в отдельных регионах 60-80% и коррелирующим с высокой частотой раком желудка. В связи с этим назрела острая необходимость признания указанной проблемы как крайне важной и приоритетной и создания соответствующей государственной национальной программы, реализация которой позволила бы на многие десятилетия вперед определить здоровье нации. Прогрессивные идеи, связанные с изучением роли инфекции

H. Pylori в развитии гастроэнтерологических заболеваний, поддержаны и отечественными учеными. В 2009 г. ассоциацией терапевтов Узбекистана совместно со специалистами Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации были разработаны стандарты по диагностике и лечению хеликобактер-ассоцированных заболеваний (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические гастриты типа В), которые были обновлены в 2014 году.

Проблема гепатобилиарной патологии, между тем, является актуальной проблемой гастроэнтерологов, гепатологов и вирусологов. Ввиду полиэтиологичности, наличию большой когорты пациентов с латентно протекающими формами и частым финалом заболевания в виде циррозов печени и гепатокарциномы, проблема хронических гепатитов является одной из актуальных проблем гастроэнтерологии наряду с проблемой язвенной болезни.

Представленные тенденции, характеризующие динамику частоты и распространенности основных заболеваний органов пищеварения в Узбекистане требуют серьезного и беспристрастного анализа обеспеченности населения квалифицированной медицинской помощью и ее качества.

Авторы надеются, что руководство окажется полезным врачам-гастроэнтерологам, терапевтам и врачам общей практики и другим специалистам, в круг интересов которых входят эти заболевания.

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений.

В 1997 году на международной конференции, прошедшей в Генвале (Бельгия), было определено, что термин "гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь" (ГЭРБ) может использоваться для объединения всех индивидуумов, которые подвергаются риску физических осложнений от гастроэзофагеального рефлюкса или испытывают клинически значимое нарушение благополучного существования (качества жизни) из-за симптомов, связанных с рефлюксом, после адекватного подтверждения доброкачественной природы их симптомов. В качестве основного симптома была взят симптом изжоги, подразумевающий «неприятное ощущение, чувство жжения, идущие от желудка или нижней трети грудины к шее» с частотой более одного раза в неделю. «Физические осложнения» включают повреждения собственно пищевода вследствие эзофагита, а также астму, аспирационную пневмонию и ларингит, связанные с рефлюксом.

В 2008 году согласно Монреальскому соглашению в основу диагностики ГЭРБ были взяты критерии клиники Мейо, которые также подтверждает Генвальский консенсус, – изжога частотой более одного раза в неделю является верификационным критерием болезни.

Проведенные в развитых странах Европы и Северной Америки эпидемиологические исследования, основанные на изучении частоты и интенсивности изжоги в той или иной популяции показали, что симптомы ГЭРБ испытывают

ежедневно 4-10% населения, еженедельно – 20-30%, ежемесячно – 50%, а заболеваемость неуклонно возрастает.

В нормальных условиях гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) как физиологическое явление может регистрироваться и у здоровых людей, преимущественно в дневное время после или между приемами пищи и реже – в ночное время (в горизонтальном положении). При интрапищеводном суточном pH-мониторировании физиологический рефлюкс со значением pH < 4,0 во временном периоде, составляет не более 5% общего времени пищеводной pH-метрии (М. А. Осадчук и соавт. , 2004). Некоторые авторы несколько по-иному формулируют критерии нормальных показателей этого исследования, в частности, допускают наличие в физиологических условиях не более двух эпизодов рефлюкса в течение суток, с продолжительностью каждого не более 5 мин.

В физиологических условиях в нижней трети пищевода pH составляет 6,0 (что регистрируется при пищеводной pH-метрии). О наличии рефлюкса свидетельствует значение pH < 4,0 (кислотный рефлюкс) или pH > 7,0 (щелочной или желчный рефлюкс). Для предупреждения более частого ГЭР и повреждения пищевода включаются следующие *защитные механизмы*:

- антирефлюксная барьерная функция гастроэзофагеального соединения и нижнего пищеводного сфинктера (НПС).
- эзофагеальное очищение (клиренс)
- резистентность слизистой оболочки пищевода
- своевременное удаление желудочного содержимого
- контроль кислотообразующей функции желудка

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Механизм патологического рефлюкса. Основным фактором, необходимым для возникновения ГЭРБ, является гастроэзофагеальный рефлюкс, который возникает в области перехода пищевода в желудок. Функциональная активность в этой области определяется как анатомическими, так и

физиологическими особенностями: тонусом нижнего пищеводного сфинктера, внешним давлением на нижний пищеводный сфинктер (НПС) со стороны мышечных пучков диафрагмы, расположением нижнего пищеводного сфинктера в брюшной полости, существованием заслонки, исполняющей роль клапана в области между конечной частью пищевода и начальной частью желудка. Нижний пищеводный сфинктер представляет собой мышечное кольцо, расположенное в месте перехода пищевода в желудок. Тонус нижнего пищеводного сфинктера – это его мышечное напряжение, благодаря которому просвет пищевода в этой области перекрывается и доступ содержимого желудка (в том числе желудочного сока) в пищевод прекращается.

Таким образом, состоятельность антирефлюксной защиты пищевода определяется совокупностью этих особенностей. Более того, основной механизм, защищающий от возникновения патологического ГЭР, может изменяться под воздействием физиологических причин. Например, расположение части нижнего пищеводного сфинктера в брюшной полости, возможно, играет важную роль в предотвращении возникновения рефлюкса в процессе глотания; внешнее давление со стороны диафрагмы может служить защитой при увеличении внутрибрюшного давления; исходный тонус нижнего пищеводного сфинктера препятствует рефлюксу во время отдыха в горизонтальном положении. Если нарушается действие этих защитных механизмов, увеличивается частота рефлюкса и патологическое воздействие кислотного содержимого на пищевод.

В причинах, вызывающих возникновение патологического ГЭР выделяют три основных механизма нарушения функций в области перехода пищевода в желудок:

1. спонтанно (время от времени) возникающее расслабление нижнего пищеводного сфинктера при отсутствии анатомических аномалий;

2. ослабление тонуса нижнего пищеводного сфинктера при отсутствии анатомических аномалий;
3. анатомическое искривление в области пищеводно-желудочного перехода, в частности, вследствие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Данные некоторых исследований позволяют предположить, что при учащении случаев спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера развивается ГЭРБ средней тяжести, в то время как при наличии грыжи пищеводного отверстия или ослаблении тонуса нижнего пищеводного сфинктера наблюдаются более тяжелые случаи заболевания.

Спонтанное расслабление нижнего пищеводного сфинктера. В настоящее время доказано, что спонтанное расслабление нижнего пищеводного сфинктера – наиболее частая причина возникновения гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов, имеющих нормальный тонус сфинктера. По сравнению с физиологическим расслаблением сфинктера при глотании, спонтанное расслабление происходит независимо от акта глотания, не сопровождается явлениями перистальтики пищевода и действием диафрагмы и продолжается более длительно (более 10 сек).

При спонтанном расслаблении нижнего пищеводного сфинктера у пациентов с ГЭРБ чаще возникает заброс кислого содержимого желудка, чем газа. Важность спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера для возникновения рефлюкса подтверждается при использовании влияющих на этот механизм физиологических манипуляций или лекарственных средств.

Снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Физиологически нижний пищеводный сфинктер представляет собой участок в 3-4 см, расположенный в месте пищеводно-желудочного перехода и содержащий мышечную ткань, способную к сокращениям. Давление в области нижнего пищеводного сфинктера в покое у различных людей варьируется от 10 до 30 мм. рт. ст. , в зависимости от

давления внутри желудка. Продолжительные измерения давления в области нижнего пищеводного сфинктера показывают его значительную вариабельность во времени. Кроме того, на тонус сфинктера влияют внутрибрюшное давление, растяжение желудка, уровень гормонов, различная пища и многие лекарственные вещества. За поддержание тонуса нижнего пищеводного сфинктера отвечают как собственные мышечные структуры, так и воздействие со стороны нервной системы (в основном со стороны блуждающего нерва).

ГЭРБ развивается в том случае, если давление в области нижнего пищеводного сфинктера снижается как за счет напряженного, так и свободного рефлюкса. Напряженный рефлюкс возникает в случае, когда ввиду сниженного тонуса сфинктер раскрывается в момент резкого увеличения внутрибрюшного давления (при кашле, чихании, натуживании). Свободный рефлюкс возникает только в случае резкого снижения давления в области нижнего пищеводного сфинктера по сравнению с внутрижелудочным давлением. Следует отметить, что у большого числа людей, страдающих ГЭРБ, напряженный или свободный рефлюкс возникает в случае периодического снижения давления в области нижнего пищеводного сфинктера по причине определенной пищи, медикаментов или привычек.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и другие анатомические причины. Исследования в области физиологии в 80-х годах показали, что существуют две гипотезы, объясняющие, как сохраняется форма и функции пищеводно-желудочного соединения: с помощью собственных мышечных волокон нижнего пищеводного сфинктера и с помощью механической поддержки сфинктера со стороны диафрагмы. Последнее проявляется во время расширения пищевода, рвоты и отрыжки, и происходит под контролем нервной системы. С другой стороны, сокращение мышц диафрагмы препятствует давлению со стороны брюшной полости при состояниях, повышающих внутрибрюшное давление (кашель и др.).

Клиническое значение роли внешнего давления в области пищеводно-желудочного соединения становится явным при наличии патологии со стороны диафрагмы – грыжи пищеводного отверстия. У пациентов с грыжей такого типа наблюдается прогрессивное ухудшение функций в области перехода пищевода в желудок, в той части, где имеется грыжа. Это происходит потому, что при наличии грыжи мышечная часть диафрагмы, которая в норме обеспечивает за счет внешнего давления нормальную работу нижнего пищеводного сфинктера, отодвигается от него, что приводит к снижению тонуса сфинктера.

С другой стороны наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы нарушает антирефлюксную защиту пищевода путем снижения давления внутри пищеводно-желудочного перехода. Грыжа уменьшает длину пищеводно-желудочного соединения в области нижнего пищеводного сфинктера.

Кроме того, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы предрасполагает к развитию гастроэзофагеального рефлюкса путем увеличения частоты спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, при которых происходит заброс кислоты из желудка.

Причины и предрасполагающие факторы грыжи пищеводного отверстия диафрагмы

- Ожирение
- Неправильная осанка, сутулость
- Упорный кашель
- Запор (что вызывает повышение внутрибрюшного давления при натуживании во время акта дефекации)
- Наследственная предрасположенность
- Курение
- Врожденные дефекты развития

Задержка пищевых масс в желудке. Задержка пищевых масс в желудке (то есть замедление процесса продвижения пищи из желудка далее в кишечник) может способствовать развитию ГЭРБ, так как сопровождается растяжением желудка, что может вызвать: 1) увеличение

разницы давления между желудком и пищеводом; 2) увеличение объема желудка и соответственно объема содержимого желудка, потенциально способного попасть в пищевод; 3) увеличение частоты спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера; 4) увеличение выработки кислоты в желудке. То есть при растяжении желудка его содержимое как бы «выдавливается» в пищевод.

Однако лишь у части пациентов с ГЭРБ действительно происходит задержка пищевых масс в желудке, у других же такой проблемы не наблюдается. Учитывая, что у пациентов с функциональной недостаточностью способности желудка сокращаться не имеется сопутствующего эзофагита, можно сделать вывод, что, скорее всего, задержка пищевых масс в желудке является лишь одним из возможных факторов риска развития ГЭРБ, а не непосредственной ее причиной.

Пищеводный клиренс. После того, как произошел заброс кислотного содержимого из желудка в пищевод, необходимо определенное время для очищения пищевода от кислоты (пищеводный клиренс). Это время, пока слизистая оболочка пищевода подвергается воздействию кислоты, называется временем пищеводного клиренса.

Пищеводный клиренс начинается с перистальтики (мышечных сокращений в определенном, в данном случае в сторону желудка, направлении) пищевода, с помощью, которой происходит освобождение пищевода от попавшей туда вследствие рефлюкса кислоты. Клиренс завершается разбавлением оставшейся кислоты заглатываемой слюной. Попадание слюны изо рта в пищевод улучшает пищеводный клиренс и в большей степени, чем перистальтика, способствует восстановлению нормальной кислотности (pH) в пищеводе. Требуется около 7 мл слюны для того, чтобы нейтрализовать 1 мл соляной кислоты; наполовину нейтрализация происходит за счет бикарбоната (вещества, обладающего щелочной реакцией), содержащегося в слюне. Обычная скорость слюноотделения составляет 0,5 мл/мин. Таким образом, в норме вещества, усиливающие

слюноотделение (леденцы или сосательные таблетки, жвачка и др.), ускоряют пищеводный клиренс, в то время как пониженное слюноотделение или замена слюны на эквивалентное количество воды замедляют очищение пищевода от кислоты. Во время сна слюноотделение практически останавливается, но благодаря выработке бикарбоната железами слизистой оболочки пищевода в некоторой степени пищеводный клиренс все же продолжается.

Увеличение длительности пищеводного клиренса (замедленное очищение пищевода от кислоты) у пациентов с эзофагитом выявляется с помощью специального теста. При исследованиях было установлено, что только половина пациентов с ГЭРБ имеют удлиненный пищеводный клиренс. При проведении исследований с pH-мониторированием было установлено, что это связано с наличием у части пациентов грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, что сопровождается тенденцией к удлинению пищеводного клиренса.

На сегодняшний день известны две основные причины удлинения пищеводного клиренса – задержка пищевых масс в пищеводе и ухудшение слюноотделительной функции.

Задержка пищевых масс в пищеводе. Предположение о том, что ухудшение эвакуации содержимого пищевода играет роль в развитии рефлюксной болезни, возникло исходя из того факта, что состояние больных улучшается при изменении положения тела, когда в вертикальном положении содержимое пищевода легче проходит в желудок под воздействием силы тяжести. Имеются два основных механизма задержки продвижения содержимого пищевода в желудок: нарушение перистальтики и обратный рефлюкс, связанный с невправляющейся грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

В исследованиях, посвященных нарушению перистальтики пищевода, выявлено, что значительное ослабление перистальтики приводит к задержке пищевых

масс в пищеводе. Был определен механизм, названный неэффективным сокращением пищевода, при котором более 30% мышечных сокращений пищевода имели значительно сниженную силу. Доказательством этой теории также послужил анализ результатов лечения эзофагитов, который показал в некоторых случаях отсутствие эффекта от применения терапии, направленной на снижение кислотности, и от хирургического лечения.

Наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы также приводит к задержке пищевых масс в пищеводе. Исследование кислотности пищевода, а также другие инструментальные исследования показали, что ухудшение пищеводного клиренса было вызвано забросом содержимого из кармана, образованного грыжей, во время акта глотания.

Функция слюнных желез. Завершающая фаза пищеводного клиренса связана со слюноотделением. Задержка пищевых масс в пищеводе увеличивает время пищеводного клиренса, то же происходит и при снижении выработки слюны, которая нейтрализует кислоту. Например, снижение образования слюны во время сна вызывает временный рефлюкс либо во время сна, либо непосредственно перед сном, что сопровождается значительным удлинением пищеводного клиренса. Длительная же ксеростомия (состояние сухости во рту, вызванное недостаточностью слюноотделения) способствует продолжительному воздействию кислоты в пищеводе и, как следствие, развитию эзофагита. Следует учитывать, что бикарбонаты, обнаруживающиеся в слюне, содержат так называемые факторы роста – вещества, способствующие более быстрому восстановлению слизистой оболочки пищевода после повреждения. Однако, согласно исследованиям, нельзя все же сделать однозначный вывод о том, что изменение количества этих веществ играет важную роль в развитии ГЭРБ.

Резистентность тканей и факторы, способствующие их повреждению. Резистентность тканей – это сопротивляемость различным патологическим агентам,

способствующим их повреждению. Слизистая оболочка пищевода обладает такой резистентностью, которая обеспечивается некоторыми клеточными и физиологическими компонентами, защищающими ее от патологического воздействия кислоты. Эпителий слизистой оболочки выполняет защитную функцию как сам по себе, за счет толщины ткани и способности к восстановлению (регенерации), так и благодаря наличию желез, вырабатывающих бикарбонаты, которые нейтрализуют действие кислоты.

Хотя большинство фактов, известных о ГЭРБ, свидетельствуют в пользу того, что заболевание развивается в основном из-за нарушения перистальтики пищевода, тем не менее, совершенно ясно, что кислотное содержимое желудка повреждает слизистую оболочку пищевода, и чем дольше воздействие кислоты, тем тяжелее повреждение. При этом, согласно исследованиям, сила этого повреждающего воздействия не зависит от качества и количества вырабатываемой в желудке кислоты и фермента пепсина (еще одного повреждающего агента, попадающего в пищевод при рефлюксе).

Хотя основными повреждающими клетки слизистой оболочки пищевода агентами являются ионы водорода (содержащиеся в соляной кислоте), в развитии ГЭРБ играют роль также такие вещества, содержащиеся в желудочном соке, как пепсин, желчь, а также вещества, входящие в состав употребляемой пищи.

Роль содержимого двенадцатиперстной кишки (в частности желчи) в повреждении слизистой оболочки пищевода, возможно, невелика, и проявляется у пациентов, подвергшихся операции по удалению части желудка (частичной гастрэктомии). Однако повреждение слизистой оболочки пищевода происходит в большей степени, когда рефлюкс желудочного сока сочетается с дуоденогастральным рефлюксом (забросом содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, а затем и в пищевод). То есть обоюдное воздействие кислоты желудка и желчи на слизистую

оболочку пищевода, скорее всего, можно сравнить с совокупным воздействием кислоты и пепсина.

Подытоживая вышеуказанные основные причины и механизмы развития рефлюксной болезни необходимо указать *«благоприятные условия»* для реализации этих механизмов, к которым относятся следующие предрасполагающие факторы:

- образ жизни: злоупотребление алкоголем; курение; неправильная осанка (сутулость);
- прием некоторых лекарственных препаратов: блокаторов кальциевых каналов (верапамил, амлодипин, дилтиазем); препаратов, содержащих теофиллин (теопэк, теотард); нитратов (нитроглицерин, нитросорбид); антигистаминных препаратов (супрастин, фенкарол);
- погрешности в диете: употребление жирной и жареной пищи; шоколада; лука и чеснока; кофеин- содержащих напитков (кофе, черный чай, кока-кола); продуктов, содержащих большое количество кислот (цитрусовые, томаты); острой пищи;
- пищевые привычки: употребление больших порций; прием пищи незадолго до сна;
- сопутствующие состояния: наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; беременность; сахарный диабет; быстрое увеличение веса;
- беременность очень часто предрасполагает к развитию ГЭРБ – 50-80% беременных жалуются на изжогу. При увеличении матки происходит увеличение внутрибрюшного давления, что способствует возникновению рефлюкса. Кроме этого, при беременности снижается тонус нижнего пищеводного сфинктера, и пища дольше задерживается в желудке. Это происходит, по всей видимости, потому, что при беременности увеличивается выработка определенных гормонов;
- склеродермия (заболевание соединительной ткани) также часто способствует развитию ГЭРБ. Это связано с нарушением перистальтики пищевода и снижением

тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Такие нарушения не являются специфическими при склеродермии и могут развиваться при любом заболевании соединительной ткани;

- синдром Шегрена, редкое заболевание, сопровождающееся снижением выработки слюны, предрасполагает к развитию ГЭРБ вследствие увеличения продолжительности пищеводного клиренса и является фактором риска развития эзофагита.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно классификации ГЭРБ различают три её формы:

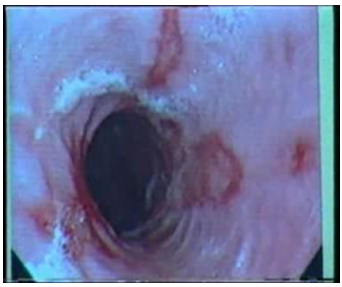
1. Эндоскопически негативная рефлюксная болезнь или неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ). На её долю приходится около 65-70% случаев заболевания.
2. Эндоскопически позитивная рефлюксная болезнь, или рефлюкс-эзофагит (РЭ) – около 30-35% случаев заболевания.
3. Пищевод Барретта наблюдается у 8-20% пациентов, обратившихся по поводу изжоги, и в популяции у 0,4-2% людей. Это осложнение ГЭРБ относится к предраковым заболеваниям и требует особенно тщательного наблюдения.

Помимо выделения эндоскопически негативной и позитивной ГЭРБ используется также оценка степени тяжести имеющегося рефлюкс-эзофагита по Savary-Miller, которая предусматривает выделение эндоскопически 4 степеней тяжести рефлюкс-эзофагита.

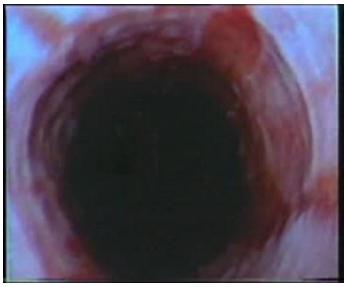
Таблица 1

Эндоскопическая классификация эзофагитов по степени тяжести по Savary-Miller

Степень РЭ	Эндоскопическая картина
I степень	Отдельные не сливающиеся эрозии и/или эритема дистального отдела пищевода
II степень	Сливающиеся, но не захватывающие большую часть слизистой оболочки, эрозии
III степень	Эрозивные поражения нижней трети пищевода, сливающиеся и охватывающие всю поверхность слизистой оболочки пищевода
IV степень	Хроническая язва пищевода, цилиндрическая (желудочная или кишечная) метаплазия слизистой оболочки пищевода (пищевод Баррета)



I степень



II степень

III степень

IVстепень

Клиническая картина

Клиническая картина ГЭРБ отличается крайней вариабельностью, так как не у всех больных ГЭРБ можно проследить четко выраженные симптомы болезни. У большинства (70-80%) больных имеются слабовыраженные и лишь спорадически возникающие симптомы, по поводу которых они не прибегают к врачебной помощи, занимаясь самолечением безрецептурными средствами (чаще антацидами) и широко пользуются советами знакомых («телефонные рефлюксы»). Часть больных (20-25%) составляют пациенты с более выраженными или постоянными симптомами, но без осложнений, которым необходимо проводить регулярное лечение – «амбулаторные рефлюксы». И лишь небольшая группа больных (2-5%), у которых развились осложнения (пептические язвы, кровотечения, стриктуры) – «госпитальные рефлюксы».

Симптомы, возникающие при ГЭРБ, можно разделить на две группы: ***эзофагеальные*** и ***внеэзофагеальные*** симптомы.

К ***эзофагеальным*** симптомам относятся:

- изжога
- боли в эпигастрии и пищеводе
- отрыжка
- срыгивание
- ощущение кома за грудиной
- дисфагия
- одинофагия
- икота
- рвота

Изжога является основным симптомом ГЭРБ. Она воспринимается как ощущение жжения за грудиной, распространяющееся кверху от мечевидного отростка. Изжога при ГЭРБ имеет некоторые особенности: она может носить почти постоянный характер в течение дня, однако патогномоничным симптомом для ГЭРБ является её четкая зависимость от положения тела, и она возникает либо при наклонах туловища или ночью в положении лёжа. Провоцировать возникновение изжоги может употребление определенных продуктов (горячие свежевыпеченные хлебобулочные изделия, сладкие, кислые, пряные блюда), переедание, физическая нагрузка или курение, употребление алкоголя.

Боли в эпигастрии и пищеводе часто наблюдающиеся у больных ГЭРБ, могут быть связаны и не связаны с приёмом пищи, чаще возникают вскоре после еды, характерна связь болей с глотанием, изредка боли могут иррадиировать в область верхушки сердца, имитируя стенокардию, что требует дифференциальной диагностики. Для эзофагеальных болей характерны их связь с едой, положением тела и купирование приемом щелочных минеральных вод и антацидов.

Отрыжка и срыгивание – непроизвольные резкие выбрасывания в рот из полости пищевода или желудка воздуха или смеси воздуха с желудочным содержимым. Отрыжка может быть кислая при забросе кислоты и горькая, обусловленная регургитацией дуоденального содержимого.

Срыгивание – это отрыжка пищей и воздухом. Этим симптомам присущ общий механизм развития – недостаточность нижнего пищеводного сфинктера. Данные симптомы усиливаются после приема пищи, газированных напитков, в положении лежа, при наклонах туловища вперед.

Ощущение кома за грудиной становится очень тягостным проявлением ГЭРБ у части больных и требует дифференциальной диагностики с «истерическим комком» (glomushystericus).

Дисфагия – это ощущение затруднений при глотании пищи, вследствие дискинезии пищевода, механической обструкции, гипосаливации. Характерной особенностью данного симптома является его перемежающийся характер. При эзофагите чаще всего дисфагия возникает при приёме любой пищи. Появление более стойкой дисфагии и одновременное уменьшение изжоги может свидетельствовать о формировании стриктуры пищевода.

Одинофагия – боль при прохождении пищи по пищеводу. Данный симптом наблюдается при выраженном воспалительном поражении слизистой оболочки пищевода. Этот симптом требует дифференциальной диагностики с раком пищевода.

Икота и рвота. Икота нередко является выраженным признаком заболевания, обусловлена возбуждением диафрагмального нерва, раздражением и сокращением диафрагмы, порой бывает достаточно мучительной, редко наблюдаются случаи неукротимой рвоты.

Внеэзофагеальные симптомы ГЭРБ развиваются обычно вследствие либо прямого экстраэзофагеального действия, либо инициации эзофагобронхиального и эзофагокардиального рефлексов.

Они включают в себя:

- легочной синдром (бронхиальная астма, хронический бронхит, рецидивирующие пневмонии, пневмофиброз, ателектаз легкого, абсцесс легкого, пароксизмальное ночное апноэ и пароксизмальный кашель);

- кардиальный синдром (боли в области сердца, аритмии, артериальная гипертензия);
- отоларингологический синдром (ларингит, хроническая осиплость голоса, фарингит, язвы, гранулемы голосовых складок, стеноз гортани, хронический ринит, отиты);
- стоматологический синдром (кариес зубов, пародонтоз, периодонтит, афтозный стоматит);
- анемический синдром (гипохромная анемия).

Разнообразие симптомов и синдромов ГЭРБ приводит на практике к многочисленным ошибкам диагностики, когда ГЭРБ принимают за стенокардию, пневмонию, анемию.

Легочные проявления являются частыми атипичными проявлениями ГЭРБ. Вследствие гастроэзофагеальной аспирации у ряда больных в любом возрасте развиваются аспирационные пневмонии и бронхиальная астма, при этом патологический гастроэзофагеальный рефлюкс является триггером приступов астмы, преимущественно в ночной период, вызывая бронхоспазм. В настоящее время введен термин «рефлюкс-индуцированная астма». Согласно литературным данным, у 80 % больных бронхиальной астмой имеются проявления ГЭРБ. При этом формируется замкнутый круг: ГЭРБ за счет прямого действия и инициации эзофагобронхиального рефлекса индуцирует развитие бронхоспазма и воспалительного процесса, в свою очередь, препараты, применяемые при бронхиальной астме, индуцируют развитие ГЭРБ.

По данным ряда авторов, примерно у 75% пациентов с хроническим бронхитом длительно беспокоящий сухой кашель ассоциирован с ГЭРБ.

Рецидивирующие пневмонии, возникающие вследствие аспирации желудочного содержимого (синдром Мендельсона), часто осложняющиеся ателектазом, абсцессом легкого и пневмофиброзом в генезе у 80% пациентов имеют симптомы ГЭРБ.

Кардиальный синдром при ГЭРБ является результатом эзофагокардиального рефлекса. Боли в грудной клетке при ГЭРБ могут быть связаны с заболеванием сердца

и/или их провоцировать, что проявляется рефлекторной стенокардией, развитием ишемии миокарда и даже могут сопровождаться появлением аритмий, подъемами артериального давления. Но при ГЭРБ выделяют и боли в грудной клетке, не связанные с заболеваниями сердца (noncardiacchestpain). Боли часто напоминают стенокардию, обусловлены спазмом пищевода, купируются нитратами. В отличие от стенокардии они не связаны с нагрузкой, ходьбой и эмоциями. При высоком забросе рефлюксат может затекать в гортань и развивается «отоларингологический синдром» ГЭРБ, проявляющийся грубым, лающим кашлем, першением в горле и осиплостью голоса по утрам (задний ларингит). Описано формирование язв, гранулём голосовых связок, стенозирование отделов, расположенных дистальнее голосовой щели. Часто встречается ларингит, проявляющийся хронической охриплостью (78% пациентов с хронической охриплостью имеют симптомы ГЭРБ), нередко осложняющийся ларингеальным крупом. Причиной хронического ринита, рецидивирующих отитов, оталгии также может являться патологический гастроэзофагеальный рефлюкс.

Стоматологический синдром проявляется поражением зубов, вследствие разрушения зубной эмали агрессивным желудочным содержимым. У больных ГЭРБ часто диагностируется кариес с последующим развитием халитоза, дентальные эрозии. В редких случаях развивается афтозный стоматит.

Анемический синдром возникает вследствие хронического кровотечения из эрозий или язв пищевода, иногда вследствие диапедезного кровотечения при катаральном эзофагите. Чаще всего это гипохромная железодефицитная анемия.

Диагностика

В клинической практике при постановке диагноза следует в первую очередь ориентироваться на то, беспокоят пациента симптомы рефлюкса или нет, вне зависимости от

их частоты и длительности. Тем не менее, количественные критерии весьма полезны при определении эффективности того или иного метода лечения ГЭРБ. В настоящее время рекомендовано придерживаться количественных критериев диагностики ГЭРБ Клиники Мэйо, получивших широкое распространение в качестве инструмента при эпидемиологических исследованиях: наличие изжоги и/или регургитации, как минимум, 1 раз в неделю на протяжении последних 12 мес. Эксперты, принимавшие участие в создании Монреальского консенсуса (2005), предложили подразделить многообразные проявления ГЭРБ на эзофагеальные и экстраэзофагеальные. Экстраэзофагеальные (внепищеводные) симптомы принято делить на имеющие установленную связь с ГЭРБ и предположительную (табл. 2). Диагноз ГЭРБ может быть поставлен только при наличии характерных симптомов (изжога и регургитация) или на основании результатов исследований, демонстрирующих наличие рефлюкса содержимого желудка (pH-метрия, импедансометрия) или его повреждающее влияние (эндоскопия, гистологическое исследование, электронная микроскопия).

Таблица 2

Синдромы, ассоциированные с ГЭРБ (Монреаль, 2005)

Пищеводные		**Внепищеводные**	
без повреждения пищевода	**с повреждением пищевода**	**установлена связь с ГЭРБ**	**предполагается связь с ГЭРБ**
типичный рефлюксный синдром; синдром рефлюксной боли в груди	рефлюкс-эзофагит; стриктуры пищевода; пищевод Баррета; аденокарцинома пищевода	синдром рефлюксного кашля; рефлюксный астматический синдром; ларингит; эрозии зубной эмали	фарингит; синусит; рецидивирующий средний отит; идиопатический фиброз легких

Основными инструментальными методами диагностики ГЭРБ являются рентгенологическое исследование пищевода, эзофагогастродуоденоскопия, эзофагоманометрия, 24-часовое внутрипищеводное pH-мониторирование.

1. *Эндоскопическое исследование* – один из важнейших инструментальных методов диагностики ГЭРБ, позволяющий как определить наличие осложнений, так и исключить другие заболевания. Информативность и высокая достоверность полученных данных при эзофагогастродуоденоскопии объясняются визуальным и детальным осмотром слизистой оболочки пищевода, биопсии и цитологического исследования. Данный метод исследования позволяет выявить воспалительные изменения пищевода, эрозии, язвы, стриктуры пищевода, пищевод Барретта.

При подозрении на пищевод Барретта, особенно при длительном анамнезе заболевания, показана хромоэндоскопия с метиленовым синим. Цель хромоэндоскопии – выявление избирательно окрашенных участков кишечной метаплазии и последующая биопсия этих участков.

2. Использующееся в диагностике *рентгеновское контрастное исследование с барием* помогает определить наличие стриктур или язв пищевода, выявляет грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, однако, является недостаточно информативным в плане диагностики эзофагита или пищевода Баррета.

3. *Эзофагоманометрия* – измерение давления в пищеводе (манометрическое исследование пищеводных сфинктеров) производится с помощью специальных баллонных зондов. Этот метод исследования позволяет выявить снижение давления нижнего пищеводного сфинктера, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, снижение амплитуды перистальтических сокращений стенки пищевода. В норме давление в зоне нижнего пищеводного сфинктера – 10-30 мм. рт. ст. Для ГЭРБ

характерно снижение давления в зоне нижнего пищеводного сфинктера до 9 мм. рт. ст. и ниже.

4. В настоящее время к числу важных инструментальных методов относится *24-часовая внутрипищеводная pH-метрия*, которая рассматривается как «золотой стандарт» диагностики ГЭРБ. С помощью этого метода хорошо распознаются эпизоды гастроэзофагеального рефлюкса, проявляющиеся снижением показателей внутрипищеводного pH < 4 (кислотный вариант гастроэзофагеального рефлюкса) или повышением pH > 7 (щелочной вариант гастроэзофагеального рефлюкса), подсчитываются их общая частота и продолжительность. Данный метод не имеет особого значения при типичных клинических проявлениях ГЭРБ и не обязателен у всех пациентов. Показанием служит проведение исследования при эндоскопически негативной форме ГЭРБ, при её атипичных формах – для верификации некардиальной боли за грудиной, хроническом кашле, рефрактерности проводимого лечения. Исследование выполняется с помощью pH-зонда, вводимого трансназально в пищевод больного. Датчик pH устанавливается на 5 см выше верхней границы НПС (рис. 1) и измеряет величину pH в пищеводе в течение 24 часов. pH-зонд подключен к регистрирующему блоку, закрепляемому на поясе больного. Пациент при исследовании ведет нормальный образ жизни и отмечает на клавиатуре регистрирующего блока события и симптомы, потенциально связанные с ГЭРБ: прием пищи, сон, положение, стоя или лежа, приём лекарств, появление изжоги, болей в груди и т. п. По истечении 24 часов информация из регистрирующего блока передаётся на компьютер для автоматической обработки и подготовки заключения.

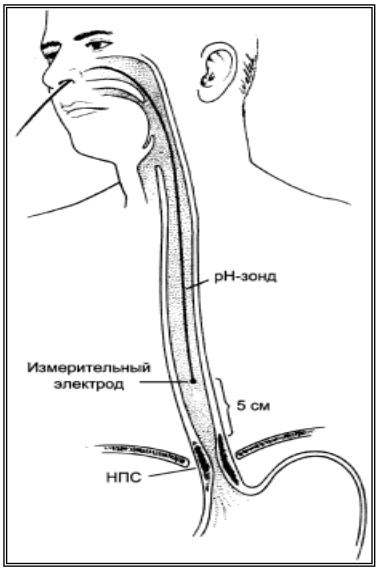


Рис.1. Расположение pH-зонда при суточной pH-метрии пищевода

Дополнительные методы диагностики ГЭРБ

Кроме вышеуказанных инструментальных методов исследования для выявления ГЭРБ проводятся дополнительные методы диагностики.

ИПП-тест

Тест с ингибиторами протонной помпы (ИПП-тест) проводится назначением ИПП сроком до 2-х недель и оценкой результатов лечения. ИПП-тест имеет чувствительность 78%, специфичность 54% (Numans M. E. et al, 2004). Низкая специфичность обусловлена тем, что ИПП-тест при функциональной изжоге также может купировать симптомы и, следовательно, можно получить ложноположительный результат. К несомненным преимуществам ИПП-теста относят неинвазивность и безвредность, а также выраженный терапевтический эффект в случае наличия ГЭРБ.

Если симптомы в течение 3-7 дней купируются (или частота симптомов снижается на 50% и более), то тест считается положительным и подтверждает диагноз ГЭРБ.

Наличие гастроэзофагеальных рефлюксов может быть определено при помощи *желудочного зондирования с применением метиленового синего*. Через тонкий желудочный зонд пациенту вводят в желудок краситель (3 капли 2% раствора метиленового синего на 300 мл кипяченой воды), далее зонд промывают физиологическим раствором, подтягивают чуть проксимальнее кардии и шприцем отсасывают содержимое пищевода. Проба считается положительной при окрашивании содержимого пищевода в синий цвет.

Для обнаружения гастроэзофагеальных рефлюксов применим также *стандартный кислотный рефлюксный тест*. Больному вводят в желудок 300 мл 0,1М соляной кислоты и регистрируют pH с помощью pH-зонда, расположенного на 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера после выполнения специальных приемов, направленных на повышение внутрибрюшного давления: глубокое дыхание, кашель, пробы Мюллера и Вальсальвы с натуживанием в четырех положениях (лежа на спине, правом и левом боку, лежа с опущенной на 20° вниз головой). Проба считается положительной, если снижение pH пищевода регистрируется не менее чем в трех положениях.

Кислотный перфузионный тест Бернштейна и Бейкера – основан на введении в пищевод слабого раствора соляной кислоты с целью спровоцировать возникновение характерных для ГЭРБ симптомов (изжоги, боли за грудиной), которые исчезают после введения физиологического раствора. Тест проводится пациенту в сидячем положении. Через нос вводят зонд в среднюю часть пищевода (30 см от крыльев носа). Со скоростью 100-200 капель в 1 мин вводят 15 мл 0,1 М соляной кислоты. Тест считается положительным при появлении изжоги, болей за грудиной и стихании их после введения физиологического

раствора. Для достоверности тест повторяют дважды. Чувствительность и специфичность этого теста около 80%.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Наиболее часто встречающиеся осложнения ГЭРБ:

- Стриктуры пищевода – 7-23%
- Язвенные поражения пищевода – 5%
- Кровотечения из эрозий и язв пищевода – 2%
- Формирование пищевода Баррета – 8-20%

Наиболее опасным является формирование синдрома Баррета – полное замещение (метаплазия) многослойного плоскоклеточного эпителия пищевода цилиндрическим желудочным эпителием. В целом пищевод Баррета формируется у 0,4-2% населения. По данным разных авторов, синдром Баррета встречается у 8-20% больных рефлюкс-эзофагитом, при этом в 30 - 40 раз повышается риск развития рака пищевода.

Сложность диагностики этого осложнения заключается в отсутствии патогномоничных клинических проявлений. Основная роль в выявлении пищевода Баррета отводится эндоскопическому исследованию (“языки пламени” – вельветоподобная слизистая оболочка красного цвета). Для подтверждения диагноза пищевода Баррета производится гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода. Пищевод Баррета можно утверждать, если хотя бы в одном из биоптатов обнаруживается цилиндрический эпителий с наличием бокаловидных клеток в метаплазированном эпителии. При иммуногистохимическом исследовании можно выявить специфический маркёр эпителия Баррета – сукразуизомальтазу.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ГЭРБ - это сложная и трудоемкая задача, как для врача, так и для пациента. Успешность терапии заключается не только в адекватно проведенной медикаментозной коррекции, но и в изменении образа жизни

(lifestyle modification) и диетических привычек больного. Важно соблюдение пациентом общих мер, которые способствуют уменьшению выраженности патологического заброса желудочного содержимого в пищевод. Они включают:

1. Нормализацию массы тела (у больных с избыточной массой тела эта мера позволяет уменьшить выраженную степень недостаточности НПС);
2. Исключение курения, уменьшение потребления алкоголя;
3. Коррекция диеты – избегать употребления продуктов, усиливающих газообразование, с высоким содержанием жира, сала, маргарина, сливок, жирной рыбы, гуся, утки, свинины, жирной говядины, баранины, чеснока, лука, перца, острых соусов и приправ, томатов и кетчупа, мучных изделий (макароны, сдобное печенье и булочки), тортов, пирожных, шоколада, кофе, крепкого чая, пепси-колы, газированных минеральных вод, цитрусовых, кислых фруктовых соков, алкоголя (все виды, включая ликер и пиво). Перечисленные продукты способствуют снижению тонуса НПС, жирная пища замедляет перистальтическую активность желудка.
4. Исключение кислой пищи, которая, как правило, провоцирует появление изжоги;
5. Прием пищи небольшими порциями, регулярно; прием пищи не позднее, чем за 2 ч до сна;
6. Избегать ношения тесной одежды, тугих поясов, корсетов, бандажей и выполнения физических нагрузок, приводящих к повышению внутрибрюшного давления;
7. Сон на кровати, головной конец которой приподнят на 10-15 см.
8. Пациенты должны быть предупреждены о нежелательности приема лекарственных препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера: спазмолитики (папаверин, но-шпа), антагонисты холинергических рецепторов, b-адренергические средства, теофиллин, прогестерон, антидепрессанты,

снотворные, опиаты, нитраты, антагонисты кальция, нестероидные противовоспалительные препараты.

Фармакотерапия

Оптимальным подходом к терапии любого заболевания считается воздействие на ключевое звено его патогенеза. В основе ГЭРБ лежат, в первую очередь, нарушения двигательной функции нижнего пищеводного сфинктера и грудного отдела пищевода, обеспечивающие доступ агрессивных субстанций из желудка и двенадцатиперстной кишки в пищевод. Однако в связи с тем, что на современном этапе не существует безопасных лекарственных препаратов, способных эффективно влиять на функционирование НПС, лекарственная терапия сфокусирована на изменении свойств рефлюксата в сторону снижения его объема и агрессивности с помощью таких классов препаратов, как антациды, альгинаты и ингибиторы секреции соляной кислоты. Несмотря на то, что все из перечисленных классов препаратов имеют определенную эффективность в лечении ГЭРБ, ни один из них не является панацеей для больных.

Таблица 3

Сравнительная эффективность лекарственных препаратов, применяемых для лечения ГЭРБ

Класс препаратов	Позитивные эффекты	Негативные эффекты
Антациды	Быстрое начало действия, эффективное купирование симптомов	Малая продолжительность действия, неэффективность в лечении повреждений слизистой оболочки, нарушение опорожнения кишечника
H_2-блокаторы	Эффективное купирование симптомов, возможность приема по требованию	Тахифилаксия, недостаточная эффективность в отношении заживления

		слизистой оболочки
ИПП	Выраженная кислотосупрессия, заживление повреждений слизистой оболочки, эффективное купирование симптомов, отсутствие тахифилаксии	У некоторых ИПП отсроченное начало действия, сложная фармакокинетика, необходимость приема пищи для достижения максимального эффекта
Прокинетики	Патофизиологическое лечение	Небольшая эффективность, наличие побочных эффектов

Краткая характеристика лекарственных препаратов, применяемых при лечении ГЭРБ.

1. Антацидные препараты

Механизм действия: нейтрализуют соляную кислоту, инактивируют пепсин, адсорбируют желчные кислоты и лизолецитин, стимулируют секрецию бикарбонатов, оказывают цитопротективное действие, улучшают эзофагеальное очищение и ощелачивание желудка, что способствует повышению тонуса нижнего эзофагеального сфинктера.

Для лечения ГЭРБ лучше использовать жидкие формы антацидных препаратов. Лучше применять условно нерастворимые (несистемные) антацидные препараты, такие как содержащие невсасывающиеся алюминий и магний, антациды (маалокс, фосфалюгель, гастал, ренни).

В настоящее время хорошо зарекомендовали себя антацидные препараты III поколения, содержащие кроме алюминия и магния – альгиновую кислоту (алмацид гель, гевискон, топалкан). При приеме внутрь эти препараты образуют пенистую антацидную взвесь, которая не только адсорбирует соляную кислоту и пепсин, но и, скапливаясь над слоем пищи и жидкости и попадая в случае гастроэзофагеального рефлюкса в пищевод, оказывает эффективное лечебноедействие, предохраняя слизистую оболочку пищевода от агрессивного желудочного содержимого.

Обычно антацидные препараты принимают 3 раза в день через 40 – 60 мин после еды, когда чаще всего возникают изжога и ретростернальные боли, и на ночь. Рекомендуют также придерживаться следующего правила: каждый приступ боли и изжоги следует купировать, поскольку эти симптомы указывают на прогрессирующее повреждение слизистой пищевода.

2. Прокинетики

Фармакологическое действие этих препаратов заключается в усилении антропилорической моторики, что приводит к ускоренной эвакуации желудочного содержимого и повышению тонуса НПС, уменьшению количества гастроэзофагеальных рефлюксов и времени контакта желудочного содержимого со слизистой пищевода, улучшению эзофагеального очищения и устранению замедленной желудочной эвакуации.

Одним из первых препаратов этой группы является блокатор центральных дофаминовых рецепторов *метоклопрамид* (церукал, реглан). Он усиливает высвобождение ацетилхолина в желудочно-кишечном тракте (стимулирует моторику желудка, тонкой кишки и пищевода), блокирует центральные дофаминовые рецепторы (воздействие на рвотный центр и центр регулирования желудочно-кишечной моторики). Метоклопрамид повышает тонус НПС, ускоряет эвакуацию из желудка, оказывает положительное влияние на пищеводный клиренс и уменьшает гастроэзофагеальный рефлюкс.

Недостатком метоклопрамида является его нежелательное центральное действие (головная боль, бессонница, слабость, импотенция, гинекомастия, усиление экстрапирамидальных расстройств). Поэтому он не может использоваться длительно.

Более удачным препаратом из этой группы является *домперидон* (мотилиум, мотониум), который является антагонистом периферических дофаминовых рецепторов. Эффективность мотилиума как прокинетического агента не превышает таковую метоклопрамида, но препарат не

проникает через гематоэнцефалический барьер и практически не оказывает побочных действий. Препарат назначают по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день за 15-20 мин до еды. В качестве монотерапии он может использоваться у больных с I-II степенью ГЭРБ. Важно отметить, что приём мотилиума нельзя сочетать по времени с приёмом антацидов, так как для его всасывания необходима кислая среда, и с антихолинергическими препаратами, которые нивелируют эффект мотилиума.

Одним из представителей прокинетиков с выраженным прокинетическим эффектом и меньшей степенью развития побочных эффектов является *итоприда гидрохлорид* (итомед). Препарат обладает комбинированным механизмом действия, являясь антагонистом дофаминовых D_2-рецепторов и ингибитором ацетилхолинэстеразы. В отличие от домперидона, итоприда гидрохлорид активизирует высвобождение ацетилхолина, в то же время, препятствуя его деградации.

Препарат оказывает выраженное противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Важной положительной стороной использования итоприда гидрохлорида при ГЭРБ является не только быстрый и стойкий клинический эффект, но и возможность длительного применения препарата. Итоприда гидрохлорид при ГЭРБ рекомендовано назначать по 50 мг 3 раза в сутки за 30 минут до приема пищи.

3. Антисекреторные препараты

Целью антисекреторной терапии ГЭРБ является снижение кислотности желудочного содержимого, тем самым, уменьшая повреждающее действие кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода при гастроэзофагеальном рефлюксе. В лечении ГЭРБ используются блокаторы H_2-рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы.

3 А. Блокаторы H_2- рецепторов гистамина

Механизм действия этих препаратов связан с селективным ингибированием рецепторов гистамина на

обкладочных клетках слизистой оболочки желудка. H_2-блокаторы имеют преимущество при лечении легкой степени тяжести формы ГЭРБ ввиду хорошей общей безопасности.

В настоящее время из 5 классов H_2-блокаторов в основном применяется препарат III поколения – фамотидин. Этот препарат эффективно снижает базальную, ночную, стимулированную пищей и лекарственными препаратами секрецию хлористоводородной кислоты в желудке, ингибирует секрецию пепсинов. Фамотидин в однократной дозе 40 мг снижает ночную секрецию на 94 %, базальную на 95 %. Кроме того, фамотидин стимулирует защитные свойства слизистой оболочки путем увеличения кровотока, продукции бикарбонатов, синтеза простагландинов, усиления репарации эпителия. Продолжительность действия 20 мг фамотидина 12 часов, 40 мг – 18 часов. Рекомендуемая доза при лечении ГЭРБ 40-80 мг в сутки.

3 Б. Ингибиторы протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) считаются в настоящее время самыми сильными антисекреторными препаратами и согласно Генвальскому и Монреальскому соглашениям являются препаратами выбора при лечении ГЭРБ. Препараты этой группы практически лишены побочных эффектов, так как в активной форме существуют только в париетальной клетке. Действие этих препаратов заключается в торможении активности Na^+/K^+-АТФазы в париетальных клетках желудка и блокаде заключительной стадии секреции соляной кислоты, при этом происходит практически 100% угнетение продукции соляной кислоты в желудке. В настоящее время известны 5 групп ИПП: омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол.

Лечебный эффект ИПП при ГЭРБ основан на подавлении кислотопродукции, следствием чего является уменьшение объема и снижение повреждающего эффекта содержимого, поступающего в пищевод (рефлюктанта), что и создает условия для прекращения симптомов и заживления повреждений слизистой оболочки пищевода.

Оптимальный уровень излечения ГЭРБ при использовании ИПП достигается, если соблюдается правило Бэлла.

Правило Бэлла заключается в том, чтобы дать такой ИПП и в такой дозе, чтобы обеспечить поддержание pH более 4,0 на протяжении 18 и более часов в сутки в течение 8 недель.

Если правило Бэлла соблюдается, то у 80-90% больных можно рассчитывать на заживление эрозий и язв, а при неэрозивной форме ГЭРБ в 50-65% случаев исчезают симптомы. Это самый высокий показатель среди всех других групп лекарственных средств.

Для соблюдения правила Бэлла необходимо придерживаться следующих схем основного и поддерживающего курса лечения (табл. 4) :

Таблица 4

Схема основного и поддерживающего курса лечения ГЭРБ

Основной курс лечения		
Курс лечения	**Эрозивная ГЭРБ**	**Неэрозивная ГЭРБ**
	4-8 недель, а при недостаточно быстром заживлении эрозий или язв – 12 недель	Не менее 4 недель
Приём ИПП (за 30 минут до еды)	2 раза в день (перед завтраком и перед ужином) за исключением рабепразола, который принимается 1 раз в сутки	1 раз в сутки
Омепразол	20 мг 2 раза в день	20 мг/сут.
Лансопразол	30 мг 2 раза в день	30 мг/сут.
Рабепразол	20 мг/сут. 1 раз в день.	10 мг/сут.
Пантопразол	40 мг 2 раза в день	40 мг/сут.
Эзомепразол	20 мг 2 раза в день	20 мг/сут.
Поддерживающая терапия		
Курс лечения	26 недель, а при наличии осложнений – 52 недели	При неэрозивном варианте возможен приём по требованию: то есть возникла
Приём ИПП	1 раз в день.	

(за 30 минут до еды)	Используется 1/2 дозы от начальной. Поддерживающая терапия идёт непрерывно.	изжога - начал приём ИПП и закончил через 3-5 дней до следующего эпизода. Здесь можно применять (для удешевления лечения) H_2-блокаторы.

Однако антисекреторные препараты, способствуя заживлению эрозивно-язвенного поражения пищевода, не устраняют рефлюкс как таковой. Самый высокий процент излечения и сохранения ремиссии достигается при комбинированном лечении ингибиторами протонной помпы и прокинетиками.

4. Цитопротекторы

Цитопротекторы применяются при ГЭРБ для стабилизации защитных свойств слизи за счет снижения факторов агрессии и/или повышения факторов защиты; способствуют заживлению эрозий и язв; восстанавливают структуру и функцию эпителия желудочно-кишечного тракта.

Основными цитопротекторами, которые используются в клинической практике, являются препараты висмута (висмута трикалия дицитрат - де-нол) и сукральфат.

Де-нол – коллоидный висмута субцитрат, оказывающий антацидное, обволакивающее и цитопротективное действие. При приеме внутрь препарата образуется коллоидная масса, которая распределяется по поверхности слизистой оболочки желудка, образуя защитную пленку. Принимается препарат по 1-2 таблетке за 1 час до еды 3 раза в день и перед сном. Курс лечения 2-4 недель.

Вентер (сукральфат) представляет собой аммониевую соль сульфатированной сукрозы (дисахарида). Ускоряет заживление эрозивно-язвенных дефектов эзофагогастродуоденальной слизистой оболочки путем образования химического комплекса – протективного барьера на поверхности эрозий и язв и препятствует действию пепсина, кислоты и желчи. Обладает вяжущим

свойством. Назначают по 1 г 4 раза в день между приемами пищи. Назначение сукральфата и антацидных препаратов необходимо разделить по времени.

Мизопростол (сайтотек) – синтетический аналог простагландина E_2. Он обладает широким защитным действием в отношении слизистой оболочки ЖКТ:

- снижает кислотность желудочного сока (подавляет выделение соляной кислоты и пепсина, снижает обратную диффузию ионов водорода через слизистую оболочку желудка;
- повышает выделение слизи и бикарбонатов;
- повышает защитные свойства слизи;
- улучшает кровоток слизистой пищевода.

Мизопростол назначается по 0,2 мг 4 раза в день обычно при III степени гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Обсуждая проблему ГЭРБ, нельзя не остановиться на проблеме щелочного (желчного) рефлюкса. У 5–20 % больных ГЭРБ забрасываемое в пищевод содержимое имеет щелочную реакцию, что связано с дуоденогастральным рефлюксом. В этих случаях патогенетическое значение имеет неблагоприятное воздействие желчных кислот и панкреатических ферментов на слизистую оболочку пищевода, приводящее к разрушению естественного муцинового барьера, увеличению обратной диффузии ионов водорода, формированию кишечной метаплазии, а при длительном воздействии – к раковому перерождению.

Для устранения желчного рефлюкса антисекреторные препараты, прокинетики и антациды недостаточно эффективны. Стандартом лечения желчного рефлюкса считается препарат *урсодезоксихолевой кислоты* (Урсосан), оптимальная доза – 500 мг/сут., разделенная на 2 приема. Длительность курса лечения составляет не менее 2 месяцев. Высокоэффективной является комбинация урсодезоксихолевой кислоты с прокинетиками. При наличии щелочного (желчного) рефлюкса к комбинации ингибиторов протонной помпы и прокинетиков также

необходимо добавлять большие дозы обволакивающих препаратов.

Учитывая, что одной из основных причин, приводящих к учащению спонтанных расслаблений НПС, является повышение уровня невротизации у больных, страдающих ГЭРБ, крайне актуальным является назначение наряду со стандартной терапией селективного антагониста дофаминовых рецепторов – *сульпирида* (Просульпин). Сульпирид является нетипичным аналептиком, обладает прокинетическим действием на моторику пищевода желудка и кишечника за счет блокады дофаминэргических рецепторов, чем объясняется его антиэметический эффект. При этом усиление моторики желудка сочетается со снижением тонуса пилорического жома, что уменьшает вероятность дуоденогастральных рефлюксов. Кроме того, сульпирид оказывает аксиолитическое (противотревожное) и антидепрессивное действие. Тем самым удается добиться не только сокращения сроков лечения, но и существенно улучшить качество жизни больных. Назначают сульпирид в дозе 50 мг 3 раза в день.

Рекомендации по назначению препаратов

В последнее время предложены различные схемы назначения фармакопрепаратов для лечения ГЭРБ. Так, *схема лечения единственным препаратом* (single-agent therapy) предусматривает применение во всех случаях одного и того же препарата. Данная схема имеет недостатки, поскольку не учитывает выраженности клинических симптомов, степени изменений слизистой оболочки, наличия или отсутствия осложнений.

Более привлекательной представляется *схема поэтапно возрастающей терапии* (step-up treatment), которая предполагает назначение на разных стадиях заболевания различных по силе воздействия препаратов и комбинаций. Так, на первом этапе (обычно при эндоскопически негативной ГЭРБ) основное место в лечении отводится изменению образа жизни и антацидным препаратам. При сохранении клинических симптомов на

втором этапе назначают прокинетики или комбинацию H_2-блокаторов и прокинетиков. Если такая терапия оказывается неэффективной, то на третьем этапе применяют ИПП или комбинацию ИПП и прокинетиков.

Схема поэтапно снижающейся терапии (step-down treatment) предполагает с самого начала назначение ИПП с последующим переходом после достижения клинического эффекта на прием прокинетиков. Применение такой схемы оправдано у больных с тяжелым течением заболевания и выраженными эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки пищевода.

В качестве инициальной терапии любой формы ГЭРБ рекомендуется использовать ИПП сначала в двойной дозе, затем в стандартной и, наконец, в половинной. Это положение – один из выводов итогового доклада конференции экспертов в Генвале (Бельгия). Такая тактика позволяет добиться быстрого улучшения клинической симптоматики, положительной динамики эндоскопических изменений пищевода, способствует сокращению времени и затрат на лечебный курс. Тем не менее, согласно решениям авторитетной международной конференции, состоявшейся в Генвале и определившей современные взгляды на ГЭРБ с точки зрения доказательной медицины, рекомендуется начинать лечение с наиболее эффективных средств – ИПП. Выбор тактики step-down определяет и дальнейшую поддерживающую терапию. По современным представлениям, ИПП играют ведущую роль в лечении ГЭРБ, схема их назначения определяется формой заболевания (эрозивная, неэрозивная, пищевод Баррета).

При неэрозивной форме ГЭРБ назначают ИПП в стандартных дозах. Основной курс лечения составляет 4 недели. На лечение отвечают 50% пациентов, что на 10-30% меньше, чем у больных с эрозивным эзофагитом. Низкая эффективность лечения в данной группе обусловлена особенностями патофизиологии ГЭРБ.

При эрозивной форме ГЭРБ ИПП применяют в удвоенных или стандартных дозах. Основной курс лечения

продолжается 8 недель, при наличии единичных небольших эрозий длительность терапии может быть уменьшена до 4-х недель. После достижения заживления эрозий больные переводятся на поддерживающий режим лечения, лучше всего – на ежедневный прием стандартных доз омепразола 20 мг или половинных доз рабепразола 10 мг/сут или терапию по требованию. ИПП следует принимать за 30 минут до еды, более эффективен двукратный прием препарата в сутки. Прекращение приема лекарственных средств после достижения заживления эрозий пищевода приводит у многих больных к быстрому возникновению рецидива заболевания, поэтому многим пациентам с ГЭРБ показан поддерживающий прием ИПП или прокинетиков (в половинных суточных дозах) в течение, как минимум, 1 года, что позволяет сохранить у большинства ремиссию заболевания.

Диспансеризация больных ГЭРБ

Больные ГЭРБ при наличии эндоскопических признаков рефлюкс-эзофагита нуждаются в диспансерном наблюдении с эндоскопическим контролем не реже одного раза в 2-3 года. Обоснованием для диспансерного наблюдения больных является возможность предупреждения и ранней диагностики пищевода Баррета.

При выявлении у больных пищевода Баррета необходимо проведение мероприятий по возможности предупреждения развития аденокарциномы пищевода путем ранней диагностики дисплазии эпителия, потенциально излечимого предракового состояния. Гистологическое исследование слизистой оболочки пищевода Баррета должно быть проведено для верификации диагноза и установления степени дисплазии. Если выявляется дисплазия низкой степени, необходимо назначить не менее 20 мг рабепразола с повторением гистологического исследования через 3 месяца. При сохранении дисплазии низкой степени продолжить постоянный прием 20 мг рабепразола и провести гистологическое исследование через 3 и 6 месяцев. Затем проводить гистологическое исследование ежегодно. При

дисплазии высокой степени необходимо назначить не менее 20 мг рабепразола с оценкой результатов гистологического исследования и последующим решением вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении пищевода Баррета.

ХРОНИЧЕСКИЕ ГАСТРИТЫ

Хронический гастрит – заболевание желудка с хроническим рецидивирующим и прогрессирующим течением, с воспалительными, дистрофическими изменениями в слизистой оболочке желудка и постепенным развитием атрофии желудочных желез, проявляющейся нарушением секреторной и эвакуаторно-моторной функции желудка.

Гастрит (лат. ***gastritis***, от др. греч γαστήρ – gaster – желудок + itis - воспаление) воспалительные или воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки – собирательное понятие, используемое для обозначения различных по происхождению и течению воспалительных и дистрофических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ). Поражение слизистой может быть первичным, рассматриваемым как самостоятельное заболевание, и вторичным, обусловленным другими инфекционными и неинфекционными заболеваниями или интоксикацией.

Поражение СОЖ протекает с её структурной перестройкой и нарушением секреторной (кислото- и пепсинообразующей), моторной и инкреторной (синтез гастроинтестинальных гормонов) функций желудка.

Диагноз «хронический гастрит» – это диагноз **морфологический (гистопатологический),** заболевание не имеет какого-либо клинического эквивалента и протекает чаще всего бессимптомно. Но обычно практикующие врачи ставят этот диагноз пациентам, которые

обращаются к ним с симптомами диспепсии или дискомфорта в эпигастральной области.

Эпидемиология

Хронический гастрит относится к широко распространенным заболеваниям, поражает более 40-50% взрослого населения земного шара. Среди заболеваний органов пищеварения он составляет около 35% , а среди заболеваний желудка – 60-85%. Частота воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и их воздействие заметно увеличивается с возрастом человека. Некоторые исследователи, в частности L. Demling, отмечают, что частота хронического гастрита среди населения с каждым годом жизни возрастает на 1,4%.

Абсолютное большинство случаев хронического гастрита (85–90%) обусловлено инфицированием Helicobacter pylori, этиологическая роль которой доказана.

По данным США инфицированность населения H. pylori достигает 35% взрослого населения. Международная статистика указывает на инфицированность 50% населения земного шара H. pylori, следовательно, хронический гастрит встречается очень часто. Инфекция H. pylori широко распространена в Азии и в развивающихся странах. Так, например, если в развивающихся странах ежегодно около 10% детей в возрасте 2-8 лет заражаются H. pylori, то в США менее 1% детей заражаются за год.

Социально-экономические различия являются наиболее важным показателем распространенности инфекции в любой группе. Повышение уровня жизни связано с более высоким уровнем образования и улучшением санитарных условий, таким образом, распространенность инфекции ниже. Эпидемиологические исследования H. pylori-ассоциированного хронического гастрита показали, что приобретение инфекции связано с большими, переполненными домохозяйствами и низким социально-экономическим статусом.

Хронический гастрит, вызванный H. pylori, имеет одинаковую частоту встречаемости среди мужской и

женской популяции. Инфицированность H. pylori увеличивается с возрастом.

Этиология и патогенез

Хронические гастриты являются полиэтиологическими заболеваниями. В ряде случаев хронический гастрит развивается после перенесенного острого воспаления желудка. В других случаях он является самостоятельным заболеванием и развивается в ответ на длительное воздействие раздражающих факторов. Этиологические факторы разделяются на две группы – экзогенные и эндогенные.

Экзогенные причины:

- Длительное нарушение качественного и количественного состава пищи, ритма питания, злоупотребление пищей с острыми приправами, грубой, горячей и недостаточное пережевывание пищи при быстрой еде или дефектах жевательного аппарата;
- Профессиональные вредности (пары жирных кислот и щелочей; хлопковая, угольная, металлическая, силикатная пыль; продукты синтетической химии);
- Алкоголь – многолетний прием алкоголя приводит к нарушению желудочного слизеобразования, процессов кровообращения и регенерации СОЖ, а в дальнейшем к ее атрофии;
- Никотин – длительное курение способствует стимуляции секреции соляной кислоты, гиперплазии и гиперфункции обкладочных клеток СОЖ, нарушает тонус нижнего пищеводного сфинктера, приводит к развитию хронического воспаления в слизистой оболочке желудка;
- Длительный прием медикаментов, действующих раздражающе на слизистую оболочку желудка (сульфаниламидные препараты, салицилаты, препараты йода, нестероидные противовоспалительные препараты и др.) *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при длительном применении вызывают тяжелые поражения СОЖ, преимущественно антрального отдела и ДПК (геморрагии, эрозии, язвы).*

Побочные эффекты НПВП связаны с их способностью ингибировать ключевой фермент метаболизма арахидоновой кислоты – циклооксигеназу (ЦОГ), что приводит к угнетению синтеза простагландинов;

- Инфекционное воздействие, обусловленное Helicobacter pylori, тропного к эпителию слизистой оболочки антрального отдела желудка.

Эндогенные факторы:

- Дуоденогастральный рефлюкс (рефлюкс-гастрит) – заброс желчи вызывает ожог СОЖ преимущественно антрального отдела агрессивными желчными кислотами, их солями, панкреатическими ферментами, лизолецитином и способствует возникновению хронического гастрита;
- Аутоиммунные механизмы. В основе формирования аутоиммунного атрофического ХГ лежит образование антител к париетальным клеткам фундального отдела желудка. В результате происходит снижение выработки соляной кислоты и пепсина (гипохлоргидрия, ахлоргидрия и ахилия), атрофия СОЖ, преимущественно фундального отдела, снижение выработки внутреннего фактора Кастла и развитие B_{12}-дефицитной анемии, увеличение выработки гастрина G-клетками антрального отдела желудка;
- Эндогенные интоксикации (уремия), связанные с выделением через слизистую оболочку желудка токсических веществ;
- Гипоксемия (при хронической выраженной недостаточности кровообращения и дыхательной недостаточности) – дистрофические изменения в СОЖ связанные с недостаточностью микроциркуляции и трофики в ней;
- Нарушение обмена веществ (ожирение, подагра, дефицит железа в организме);
- Нарушение функции вегетативной нервной системы – различные отрицательные стрессовые ситуации могут приводить к нарушению моторики верхних отделов

пищеварительного тракта, спазмам, что способствует нарушению кровообращения в слизистой оболочке желудка, возникновению дуоденогастрального рефлюкса;

- Рефлекторное влияние на желудок других пораженных органов (желчного пузыря, печени, поджелудочной железы, кишечника);
- Эндокринные дисфункции (поражение гипофиза, надпочечников, щитовидной железы);
- Очаги хронической инфекции в организме.

Необходимым условием развития хронического гастрита является длительное воздействие указанных факторов. При *экзогенном хроническом гастрите* вследствие прямого воздействия инфекционных, химических, термических, механических факторов возникает воспаление слизистой оболочки желудка, проявляющееся отеком, гиперемией слизистой желудка, наличием лейкоцитов в подслизистом слое, нередко развиваются эрозии. Экзогенный гастрит является первично-воспалительным процессом. Позднее патологический процесс распространяется на более глубокие слои СОЖ и к воспалительным процессам присоединяются дегенеративные нарушения с развитием атрофии железистого аппарата. Для эволюции поверхностного гастрита в распространенный атрофический требуется примерно 20 лет.

При *эндогенном хроническом гастрите* вследствие повреждающего действия на СОЖ ряда факторов (нейродистрофических, токсико-метаболических, аллергических и др.) вначале развиваются не воспалительные, а дегенеративные изменения СОЖ за счет нарушения микроциркуляции, обменных расстройств. На ранних этапах заболевания страдают наиболее дифференцированные элементы – главные и обкладочные клетки. В основе поражения желез лежит торможение клеточного обновления с нарушением дифференцировки эпителиоцитов. С начала болезни процесс имеет диффузный характер и направлен на развитие атрофии слизистой оболочки желудка. Воспаление СОЖ выражено слабо и

присоединяется вторично, как реакция на гибель железистых клеток. Хронический эндогенный гастрит прогрессирует значительно быстрее, чем экзогенный. Диффузный атрофический гастрит при этом варианте формируется на протяжении всего 4-5 лет.

В настоящее время выделяют различные механизмы нарушения слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите. Первый – *аутоиммунный*. При нем вырабатываются антитела к главным, обкладочным клеткам и к внутреннему фактору. Процесс локализуется в теле желудка, его обозначают, как *гастрит типа А*. Характерными признаками гастрита А является быстрое развитие атрофии желудочных желез, резкое снижение выработки соляной кислоты и протеолитических ферментов и частое развитие B_{12}-дефицитной анемии. Второй вариант формирования хронического гастрита *(тип В)* связывают в основном с Helicobacter pylori. Воспалительный процесс локализуется в антральном отделе желудка, первоначально повреждаются поверхностные слои слизистой оболочки, затем воспалительный процесс распространяется на глубокие слои слизистой оболочки, присоединяются дисрегенераторные дегенеративные изменения, развивается атрофия железистого аппарата. При длительном течении заболевания воспалительный процесс с последующей атрофией желез распространяется на проксимальные отделы желудка. Третий вариант развития хронического гастрита *(тип С)* обусловлен цитотоксическим действием желчных кислот и лизолецитина, попадающих в желудок при дуоденогастральном рефлюксе. При этом наиболее часто поражается фундальный отдел желудка.

Важная роль в патогенезе хронического гастрита принадлежит нарушению защитных факторов слизистой оболочки желудка: барьерной функции поверхностного эпителия, кровоснабжения стенки желудка, защитного пристеночного слоя слизи. Необходимо отметить, что устойчивость слизистой оболочки желудка к действию различных повреждающих агентов снижается при усилении

перекисного окисления липидов в цитоплазматических мембранах клеток.

Генетические особенности слизистой оболочки желудка, в частности способность последней противостоять повреждающим воздействиям, также играют определенную роль в формировании хронического гастрита.

HELICOBACTERPYLORI – ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В течение длительного времени считалось, что слизистая оболочка желудка практически стерильна, т. к. бактерии, попадающие в желудок вместе с пищевыми массами, слюной в большом количестве быстро погибают под воздействием кислого желудочного сока. В связи с этим обнаруживаемые различные представители микрофлоры, которые часто выделялись из некротических масс дна язв, не признавались как факторы или агенты, играющие роль в этиологии и патогенезе заболеваний желудка.

В 1875 году немецкие учёные обнаружили спиралевидную бактерию в слизистой оболочке желудка человека. Эта бактерия не росла в культуре и это случайное открытие было, в конце концов, забыто.

В 1893 году итальянский исследователь Джулио Биззоцеро описал похожую спиралевидную бактерию, живущую в кислом содержимом желудка собак.

В 1899 году польский профессор Валерий Яворский из Ягеллонского университета в Кракове, исследуя осадок из промывных вод желудка человека, обнаружил, помимо бактерий, напоминавших по форме хворостины, также некоторое количество бактерий характерной спиралеобразной формы. Он назвал обнаруженную им бактерию Vibrio rugula. Он был первым, кто предположил возможную этиологическую роль этого микроорганизма в патогенезе заболеваний желудка. Его работа на эту тему была включена в польское «Руководство по заболеваниям желудка». Однако эта работа не имела большого влияния на

остальной врачебный и научный мир, поскольку была написана на польском языке.

В 1974 году профессор И. А. Морозов из Москвы обнаружил спиралевидные бактерии в материале больных после ваготомии во внутриклеточных канальцах клеток желудка, а также у больных язвой, которым не делали ваготомию. Однако способ выращивания этих бактерий не был известен микробиологам, и о найденных бактериях просто забыли почти на десять лет.

Переломный момент во взглядах на природу воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта произошел после опубликования в 1983 г. австралийскими учеными B. J. Marshall и J. R. Warren результатов своих исследований. Эти исследователи сумели выделить и культивировать спиралевидные микроорганизмы со слизистой оболочки желудка больного, страдающего гастритом. В оригинальной публикации B. J. Marshall и J. R. Warren высказали предположение, что большинство язв желудка и гастритов у человека вызываются инфицированием микроорганизмом Helicobacter pylori, а не стрессом или острой пищей, как предполагалось ранее.

Признание научным сообществом этиологической роли этого микроба в развитии заболеваний желудка начало постепенно приходить лишь после того, как были проведены дополнительные исследования. Один из наиболее убедительных экспериментов в этой области был поставлен Барри Маршаллом: он сознательно выпил содержимое чашки Петри с культурой бактерии H. pylori, после чего у него развился гастрит. Бактерия была обнаружена в слизистой его желудка, тем самым были выполнены три из четырёх постулатов Коха.

Первый постулат Коха гласит: *микроорганизм – возбудитель болезни – всегда при ней обнаруживается, но не определяется в организме здоровых людей или страдающих другими недугами.* При хроническом гастрите, особенно если он сочетается с дуоденальной язвой, частота выявления H. pylori приближается к 90-100 %. У

здоровых лиц с нормальной слизистой оболочкой желудка он встречается в 5—10 % случаев.

Второй постулат Коха требует получения *чистой культуры микроорганизма*. В настоящее время чистая культура H. pylori выделена.

Третий постулат Коха гласит, что *чистая культура микроорганизма должна вызывать в эксперименте заболевание с характерной клинической и морфологической картиной, сходной с болезнью человека*. Опубликовано много работ, где описано развитие острого и хронического активного гастрита и даже типичных язв после введения H. pylori.

Четвёртый постулат Коха: *микроорганизм должен быть повторно изолирован от экспериментально заражённого человека* – был выполнен, когда на второй эндоскопии, спустя 10 дней после преднамеренного заражения, были обнаружены признаки гастрита и присутствие H. pylori. Затем Маршалл сумел продемонстрировать, что он в состоянии излечить свой хеликобактерный гастрит с помощью 14-дневного курса лечения солями висмута и метронидазолом. B. J. Marshall и J. R. Warren затем пошли дальше и сумели показать, что антибиотики эффективны в лечении многих, если не большинства, случаев гастрита и язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

В 1994 году Американский Национальный Институт Здравоохранения опубликовал экспертное мнение, в котором утверждалось, что большинство рецидивирующих язв желудка и гастритов с повышенной кислотностью вызываются инфицированием микробом H. pylori, и рекомендовал включать антибиотики в терапевтические режимы при лечении язвенной болезни желудка, а также гастритов с повышенной кислотностью. Постепенно накапливались данные также о том, что язвы двенадцатиперстной кишки и дуодениты также ассоциированы с инфицированием H. pylori. В 2005 году первооткрыватели медицинского значения H. pylori B. J.

Marshall и J. R. Warren были удостоены Нобелевской премии по медицине.

Рис. 2. Лауреаты Нобелевской премии Барри Маршалл и Робин Уоррен

Роль H. pylori в возникновении хронического гастрита

Helicobacter pylori является причиной развития хеликобактерного хронического гастрита, важнейшим фактором патогенеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и язвенной болезни желудка, лимфомы желудка низкой степени злокачественности (MALT-лимфомы), а также рака желудка.

В 1994 году эксперты Международного Агентства по исследованию рака (IARC) при ВОЗ причислили H. pylori к канцерогенам 1 класса, что означает безусловную связь HP-инфекции с возникновением рака желудка.

H. pylori попадают в просвет желудка с загрязненной ими пищей, с проглатываемой слюной или с поверхности

недостаточно продезинфицированных гастроскопа, желудочного зонда.

В желудке присутствует мочевина, она проникает из кровяного русла путем пропотевания через стенку капилляров. Под влиянием фермента уреазы H. pylori из мочевины образуется аммиак. Аммиак нейтрализует соляную кислоту желудочного сока и создает вокруг H. pylori локальную щелочную среду, что является весьма благоприятным для ее существования.

Кроме того, под влиянием фермента муциназы, выделяемой H. pylori, происходит разрушение белка муцина, содержащегося в желудочной слизи. Вследствие этого вокруг H. pylori формируется зона локального снижения вязкости желудочной слизи.

Благодаря окружению аммиака и локальной зоне слизи со сниженной вязкостью, а также спиралеобразной форме и высокой подвижности H. pylori из просвета желудка легко проникают в слой защитной слизи и адгезируются на покровно-ямочном эпителии антрального отдела желудка. Часть H. pylori проникает в lamina propria через межэпителиальные промежутки.

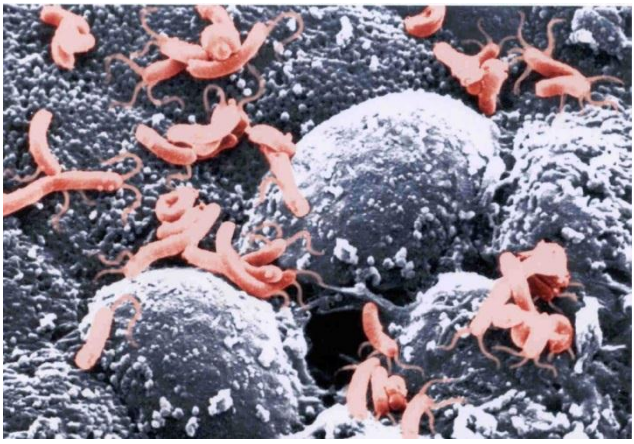


Рис. 3. Фото цитологии со слизистой желудка и сканирующая электронограмма: H. pylori на слизистой оболочке желудка

Далее H. pylori проходят через слой защитной слизи и достигают слизистой оболочки, выстланной слизеобразующими эпителиальными клетками, а также эндокринными клетками, вырабатывающими гастрин и соматостатин. Именно на поверхности слизеобразующих клеток цилиндрического эпителия есть рецепторы для адгезинов H. pylori.

Адгезины H. pylori связываются рецепторами желудочного эпителия. Уже сама эта связь и расположение H. pylori на поверхности слизистой оболочки желудка оказывают повреждающее влияние на эпителиальные клетки, в них возникают дистрофические изменения, снижается их функциональная активность. H. pylori интенсивно размножаются, полностью заселяют (колонизируют) слизистую оболочку антрального отдела желудка и вызывают ее воспаление и повреждение за счет следующих основных механизмов:

– H. pylori выделяют ферменты фосфолипазы, протеазы, муциназу, которые разрушают защитный слизистый барьер желудка;

– H. pylori с помощью фермента уреазы разлагают мочевину на аммиак и CO_2, это ведет к резкому ощелачиванию мембран клеток желудочного эпителия, что нарушает гомеостаз клеток, вызывает их дистрофию и гибель и облегчает проникновение H. pylori вглубь слизистой оболочки;

– аммиак, образующийся под влиянием H. pylori, оказывает двойственное влияние на эндокринные клетки слизистой оболочки желудка: усиливается секреция гастрина и подавляется – соматостатина, что приводит к усилению секреции соляной кислоты и, естественно, к повышению кислотности желудочного сока. Последнее обстоятельство

следует считать агрессивным фактором начальной стадии хеликобактериоза;

– H. pylori индуцируют продукцию и выделение медиаторов воспаления. В ответ на проникновение в слизистую оболочку желудка H. pylori первыми реагируют макрофаги и лейкоциты. Эти клетки устремляются в слизистую оболочку желудка и фагоцитируют H. pylori и, следовательно, их антигены. Далее активируются Т-лимфоциты хелперы (под влиянием интерлейкина-1, выделяемого макрофагами), которые обеспечивают бласттрансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки. Последние продуцируют антитела к H. pylori. В процессе фагоцитоза H. pylori и образования к ним антител выделяются различные цитокины, участвующие в развитии воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка;

– в ответ на взаимодействие H. pylori с желудочным эпителием последний продуцирует большое количество интерлейкина-1 и интерлейкина-8. Этот процесс стимулируется эндотоксином H. pylori. Интерлейкины-1 и 8 вызывают хемотаксис нейтрофилов и стимулируют образование ими свободных радикалов, вызывая повреждение желудочного эпителия. Цитокины вызывают также дегрануляцию тучных клеток, выделение из них гистамина, который резко повышает проницаемость сосудов и способствует поступлению в очаг воспаления нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов;

– полноценные S-образные формы H. pylori продуцируют цитотоксины - вакуолизирующий и CaGA-токсин («ассоциированный» белок), под влиянием которых слизистая оболочка желудка подвергается выраженным структурным изменениям. Степень повреждения слизистой оболочки желудка может быть весьма значительной – вплоть до образования эрозии или даже язвы. Этому способствует стимуляция вакуолизирующим токсином и CaGA-токсином продукции интерлейкина-8 - интенсивного медиатора воспалительных реакций. В самой язве H. pylori нет, так как в ней отсутствуют адгезирующие и эпителиальные клетки.

Если H. pylori не продуцируют вакуолизирующий цитотоксин, то эрозирования и язвообразования не происходит и процесс поражения слизистой оболочки желудка останавливается на стадии хронического гастрита.

Таким образом, хеликобактерная инфекция оказывает не только местное патогенное воздействие на слизистую оболочку желудка (иммуновоспалительный процесс с миграцией и инфильтрацией иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления, их активацией, синтезом медиаторов воспаления и деструкции), но и вызывает системный специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ с развитием антителозависимых и клеточноопосредованных механизмов хронического гастрита.

Хронический хеликобактерный гастрит вначале локализуется в антральном отделе (ранняя стадия). При длительном инфицировании и по мере прогрессирования заболевания воспалительный процесс из антрального отдела распространяется на тело желудка, начинают четко преобладать атрофические изменения слизистой оболочки желудка, развивается диффузный атрофический пангастрит (поздняя стадия заболевания).

В этой стадии H. pylori уже не обнаруживаются. Вероятно, это обусловлено тем, что по мере атрофии слизистой оболочки желудка развивается атрофия желез и трансформация желудочного эпителия в кишечный (метаплазия), который лишен рецепторов к адгезинам H. pylori.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГАСТРИТОВ

В 1973 г. R. G. Strickland и J. R. Mackay предложили классификацию хронического гастрита, получившую широкое распространение:

- **гастрит типа А** (аутоиммунный), характеризующийся наличием антител к париетальным клеткам, высоким уровнем гастрина в крови и преимущественным поражением тела желудка;

- **гастрит типа В**, развивающийся в результате инфицирования слизистой H. pylori и бактериального воспаления преимущественно антрального отдела желудка и характеризующийся нормальным или сниженным уровнем гастрина в крови и отсутствием иммунных нарушений;
- **гастрит типа С** (химико-токсический), который развивается в результате дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) или воздействия на слизистую некоторых лекарственных средств (НПВС) или химических веществ.
- **смешанный гастрит** (А и В или **пангастрит**).

В 1989 г. была опубликована «Новая классификация гастрита», предложенная Рабочей группой немецкого общества патологов, включающая этиологический и описательный разделы.

В этой классификации выделяют 6 типов хронического гастрита:

1. Аутоиммунный (тип А).
2. Бактериально обусловленный (тип В), как правило, речь идет о хеликобактерном гастрите.
3. Смешанный (тип А и В).
4. Химико-токсический (тип С), вызванный рефлюксом дуоденального содержимого и воздействием на слизистую оболочку желудка некоторых лекарственных средств.
5. Лимфоцитарный.
6. Особые формы (гранулематозный, эозинофильный и гастрит при болезни Крона).

Члены рабочей группы указывают, что диагноз хронического гастрита должен быть первично описательным, а затем, если возможно, к нему добавляются этиологические факторы.

В классификации выделены следующие морфологические варианты изменений слизистой оболочки:

1. Нормальная слизистая оболочка.
2. Острый гастрит.

3. Хронический гастрит – с выделением 4 степеней в зависимости от выраженности инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками (минимальный, незначительный, умеренный и выраженный).
4. Кишечная метаплазия 3 типов.
Тип 1 – полная или тонкокишечная.
Тип 2 – неполная: бокаловидные клетки среди поверхностного эпителия желудка.
Тип 3 – неполная метаплазия тонкокишечного типа с секрецией сульфомуцинов.
Выделяют также очаговую и распространенную метаплазию.
5. Эрозии.

СИДНЕЙСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В 1990 г. на Международном конгрессе гастроэнтерологов в г. Сиднее (Австралия) была принята новая классификация гастрита, получившая название «Сиднейская система».

Сиднейская система имеет два раздела: гистологический (включает описание и классификацию гистологических признаков биопсий слизистой оболочки желудка) и эндоскопический (включает описание и классификацию изменений, обнаруживаемых при гастроскопии).

Гистологический раздел классификации - состоит из 3 частей: этиологии (префикс), топографии (корень) и морфологии (суффикс).

По этиологии различают следующие формы хронического гастрита:
– хеликобактерный (ассоциированный с Helicobacter pylori);
– аутоиммунный;
– реактивный (обусловленный дуоденогастральным рефлюксом и забросом желчи в желудок или приемом лекарственных средств);
– особые формы (гранулематозные, в том числе при болезни Крона, саркоидозе, туберкулезе; эозинофильные; лимфоцитарные).

В зависимости от топографии (расположения) воспалительного процесса в желудке различают:
– гастрит антрума;
– гастрит тела желудка;
– пангастрит.

Морфологическая часть диагноза всегда связывается с соответствующим отделом желудка. В связи с этим рекомендуется при биопсии брать не менее 2 кусочков слизистой оболочки желудка из антрального отдела (2 см от привратника) и из тела (по одному кусочку из передней и задней стенок), причем обязательно с мышечной пластинкой.

В классификации предложено выделять три основных вида морфологических изменений: острый и хронический гастрит, а также особые формы.

Острый гастрит характеризуется наличием в воспалительном инфильтрате нейтрофильных лейкоцитов, хронический гастрит – плазматических клеток и лимфоцитов.

Морфологические проявления особых форм хронических гастритов следующие.

Гранулематозный гастрит – характеризуется наличием эпителиоидно-клеточных гранулем, иногда с примесью гигантских многоядерных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки. Гранулематозный гастрит обнаруживается при саркоидозе, болезни Крона, микозах, туберкулезе и инородных телах. Гранулематозный гастрит может быть изолированным, идиопатическим (неизвестной этиологии).

Эозинофильный гастрит – характеризуется выраженной инфильтрацией эозинофилами не только слизистой оболочки желудка, но и других слоев его стенки. Инфильтрация эозинофилами сочетается с отеком и полнокровием. Этиология этого варианта гастрита неизвестна. По данным Л. И. Аруина у 25% больных в анамнезе имеются указания на аллергию, бронхиальную астму, экзему, гиперчувствительность к пищевым белкам. Иногда

заболевание является проявлением эозинофильного гастроэнтерита, который может развиваться в любом возрасте, при этом поражение слизистой оболочки тонкого кишечника сопровождается развитием синдрома мальабсорбции, поражение мышечных слоев – фиброзом и обструкцией кишки, серозной оболочки – асцитом (Тшопсе и соавт.).

При эозинофильном гастрите поражается преимущественно антральный отдел, наряду с эозинофилами встречаются полиморфноядерные лейкоциты, лимфоциты, макрофаги, IgE, плазматические клетки.

Лимфоцитарный гастрит – характеризуется избирательной выраженной лимфоцитарной инфильтрацией желудочного эпителия; в собственной пластинке лимфоцитов и плазматических клеток сравнительно мало.

О лимфоцитарном гастрите можно говорить, когда число лимфоцитов превышает 30:100 эпителиоцитов. При эндоскопическом исследовании выявляются узелки, утолщенные складки, эрозии.

Этиология и патогенез этой формы гастрита неизвестны. Предполагается, что в развитии хронического лимфоцитарного гастрита главную роль играет иммунный ответ на местное воздействие на слизистую оболочку желудка какого-то антигена (не исключается влияние хеликобактерной инфекции, предполагается также непереносимость глютена). Характерной особенностью хронического лимфоцитарного гастрита являются эрозии слизистой оболочки желудка.

При описании морфологических изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите оценивают интенсивность воспаления, активность процесса, атрофию, кишечную метаплазию и выраженность обсеменения H. pylori. Эти основные морфологические изменения оценивают полуколичественно как слабые, умеренные и тяжелые.

Эндоскопический раздел классификации – отражает локализацию изменений слизистой оболочки желудка

(гастрит антрума, гастрит тела желудка, пангастрит) и предлагает для описания изменений следующие термины: отек; гиперемия (эритема); разрыхление; экссудация; эрозия (плоская, приподнятая); узловатость; гиперплазия складок; видимость сосудистой реакции; интрамуральные кровоизлияния; дуоденогастральный рефлюкс. Все эти описательные признаки хронического гастрита, выявляемые при эндоскопии, могут иметь полуколичественную оценку (степень тяжести – легкая, умеренная, тяжелая).

На основании этих описательных признаков определяются следующие эндоскопические категории гастритов:

– эритематозно-экссудативный (в широко распространенном представлении «поверхностный» гастрит);
– атрофический гастрит;
– геморрагический гастрит;
– гиперпластический гастрит.

Табл. 5.
СИДНЕЙСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГАСТРИТОВ

Тип гастрита	Локализация поражения	Морфологические изменения	Этиологические факторы

Острый Хронический «Особые» (специальные) формы: реактивный; лимфоцитарный; эозинофильный; гипертрофический; гранулематозный; другие.	Антральный отдел Тело желудка Пангастрит (гастрит антрума и тела желудка)	Степень воспаления Активность воспаления Атрофия желудочных желез Метаплазия Обсеменение слизистой H. pylori	Инфекционные (H. pylori) Неинфекционные: аутоиммунные; алкогольный; постгастрорезекционный; обусловленный приёмом НПВС; обусловленный химическими агентами

Авторы классификации приводят примерные формулировки гистологических заключений: «аутоиммунный хронический пангастрит с преобладанием тяжелой атрофии в фундальном отделе»; «ассоциированный с хеликобактерной инфекцией антральный хронический гастрит умеренной активности», «реактивный антральный гастрит, ассоциированный с желчью», «реактивный антральный с эрозиями гастрит, ассоциированный с нестероидными противовоспалительными препаратами».

Предложена также специальная форма бланков для оформления ответов на биопсию слизистой оболочки желудка.

Диагноз ХГ должен формироваться на основании оценки всех 4-х признаков заболевания: локализации патологического процесса (рис. 4), гистологических изменений, макроскопических изменений слизистой, выявляемых при эндоскопии, этиологических факторов.

Рис. 4. Преимущественная локализация различных форм ХГ: а) антральный гастрит (гастрит типа В); б) гастрит тела желудка (гастрит типа А); в) мультифокальный гастрит (пангастрит)

ХЬЮСТОНСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В октябре 1994 г. в г. Хьюстоне (США) группа морфологов гастроэнтерологов предложила модификацию «Сиднейской системы». Эта модификация была опубликована в 1996 г. в «Американском журнале хирургической патологии; (1996, № 10) (Dixon et all., 1996).

Основные положения «Сиднейской системы» (сочетание в диагнозе этиологии, топографии и морфологии гастрита) сохранены.

Выделяют 3 типа хронического гастрита:

– неатрофический;
– атрофический;
– особые формы.

Первый тип хронического гастрита - неатрофический, основным этиологическим фактором его является хеликобактерная инфекция.

Второй тип хронического гастрита – атрофический, он подразделяется на аутоиммунный и мультифокальный. О мультифокальном атрофическом гастрите говорят тогда, когда в биоптатах из какого-либо одного отдела желудка атрофия слизистой оболочки желудка выявляется в виде множественных очагов. Считается, что именно эта форма чаще всего превращается в рак желудка.

Третий тип хронического гастрита – особые формы.

В целом, эта классификация предназначена, прежде всего, для оценки биопсийного материала. Следует производить биопсию как минимум трех отделов желудка, при этом необходимо получить не менее 5 биоптатов, чтобы диагностировать хронический гастрит.

Табл. 6.

Хьюстонская классификация хронического гастрита

Тип гастрита	**Этиологические факторы**	**Синонимы**
НЕАТРОФИЧЕСКИЙ	H. pylori Другие факторы	Поверхностный, диффузный антральный, хронический антральный, интерстициальный, фолликулярный, гиперсекреторный тип В
АТРОФИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ	Аутоиммунный	Гастрит типа А, диффузный тела желудка, ассоциированный с пернициозной анемией и пониженной секрецией
АТРОФИЧЕСКИЙ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЙ	H. pylori, особенности питания, факторы среды	Смешанный гастрит типа А и В
ОСОБЫЕ ФОРМЫ		
Химический	Химические раздражители, желчь, НПВС	Реактивный рефлюкс-гастрит, тип С
Радиационный	Лучевые поражения	_
Лимфоцитарный	Идиоматический, иммунные механизмы,	Вариолоформный, ассоциированный с целиакией

	глютен, H. pylori	
Неинфекционный гранулематозный	Болезнь Крона, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, инородные тела, идиопатический	Изолированный гранулематоз
Эозинофильный	Пищевая аллергия, другие аллергены	Аллергический
Другие инфекционные	Бактерии (кроме H. pylori), вирусы, грибы, паразиты	—

КЛИНИКА

Хронический гастрит (ХГ) чаще проявляется симптомами желудочной диспепсии и болью в эпигастральной области, реже – имеет бессимптомное течение. Важное место в клинической картине ХГ занимает диспепсический синдром: тошнота, отрыжка (кислым, тухлым, горьким). Частота и характер клинических проявлений ХГ не зависят от степени морфологических изменений (активности и выраженности воспаления СОЖ).

При ХГ тела желудка неприятные ощущения в эпигастральной области появляются через 40–50 минут после еды. «Поздняя», «голодная» боль типична для гастрита выходного отдела желудка. «Двухволновая» боль после приема пищи и натощак наблюдается при ХГ субкардиального и антрального отделов желудка. При диффузном процессе боль локализуется в эпигастральной области, возникает после еды и носит давящий характер.

Хронический неатрофический антральный гастрит, ассоциированный с H. pylori (гастрит типа В – ХГВ), характеризуется язвенно-подобным синдромом. При антральных гастритах типа В боль может быть более интенсивной, периодической, чаще – поздней, облегчается

сразу после еды. Это вариант спастической боли. Она отличается от боли при ЯБ тем, что никогда не возникает в ночные часы. При ХГВ боль иногда может быть неритмичной, не характерны сезонные ритмы. Помимо боли больные жалуются на диспептические расстройства – изжога, рвота на высоте боли.

Объективно определяется диффузная или локальная болезненность в эпигастральной области. Характерна склонность к запорам. Эти симптомы обусловлены повышением кислотообразующей функции в ответ на поражение антрального отдела желудка. Фаза обострения характеризуется выраженным болевым синдромом, желудочными диспепсическими расстройствами. В фазе ремиссии жалоб чаще всего не бывает, однако сохраняются эндоскопические и морфологические изменения, характерные для ХГВ. У больных с HP-ассоциированным ХГ длительного течения с повышением секреторной функции желудка, могут появиться признаки «кишечной» диспепсии в виде расстройств дефекации (запоры, послабление, неустойчивый стул, урчание, вздутие живота). Часто они носят эпизодический характер и нередко становятся основой для формирования синдрома раздраженного кишечника (желудочно-тонкокишечный, желудочно-толстокишечный рефлюкс).

При изолированном антральном гастрите на первый план выступает изжога и запор (диспепсические проявления при гиперсекреции соляной кислоты и пепсина, которые ведут к нарушению эвакуации из желудка, повышению внутрижелудочного давления, усилению желудочно-пищеводного рефлюкса).

У значительной части больных *аутоиммунным фундальным атрофическим гастритом* (гастрит типа А – ХГА) клиническая картина в фазе обострения характеризуется симптомами желудочной диспепсии. Больные жалуются на чувство тяжести в эпигастральной зоне сразу после еды, после приема небольшого количества пищи, когда больной еще не насытился, а тяжесть в подложечной

области уже появилась. Реже больные характеризуют свои ощущения как тупую, ноющую боль. Боль и ощущение тяжести в эпигастральной области неритмичны. Пациенты также жалуются на отрыжку, иногда тошноту. Объективно у больных при пальпации можно выявить диффузную болезненность в эпигастральной области. Иногда эти проявления сочетаются с кишечными расстройствами, императивными позывами к стулу, диареей. При развитии пернициозной анемии появляются утомляемость, сонливость, ощущение жжения языка, парестезии в конечностях. ХГА нередко сочетается с такими аутоиммунными заболеваниями, как тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона, гипопаратиреоидизм.

Клинические проявления *атрофического мультифокального гастрита* в целом малоспецифичны, иногда он может иметь бессимптомное течение. Чаще всего жалобы ограничиваются болью в эпигастрии и желудочной или кишечной диспепсией в период обострения заболевания. Боль чаще локализуется высоко в эпигастрии, связана с неадекватным растяжением стенок желудка (дистензионные). Боль ранняя, без иррадиации, чаще наступает после принятия обильной, тяжелой и жареной пищи. Нередко отмечаются тяжесть и дискомфорт в эпигастрии после любой еды. Желудочная диспепсия у больных с атрофическим мультифокальным гастритом включает снижение аппетита, металлический, горький вкус во рту, отрыжку воздухом или пищей, тошноту, редко – рвоту, не приносящую облегчение. При атрофическом мультифокальном гастрите с выраженной секреторной недостаточностью могут наблюдаться быстрая утомляемость, гиподинамия, гипотония и прогрессирующее снижение массы тела, связанные с нарушением пищеварения и всасывания (вторичная энтеропатия). При объективном обследовании больного ХГ обнаруживается диффузная болезненность в эпигастральной области в сочетании с обложенным белым языком со сглаженными сосочками.

Выраженность клинических проявлений химического реактивного *рефлюкс-гастрита* (гастрит типа С – ХГС) не всегда соответствует степени поражения желудка, наблюдаемой при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) и гистологическом исследовании. В клинической картине ХГС в период обострения превалирует болевой синдром, боль обычно связана с приемом пищи, иногда бывает ритмичной. Боль локализуется в эпигастральной области, не иррадиирует. Частые жалобы – отрыжка, изжога, значительно реже бывают тошнота и рвота. ХГС, обусловленный приемом НПВП, нередко осложняется желудочным кровотечением. Стадия ремиссии характеризуется минимальным количеством жалоб или их полным отсутствием. Нередко, несмотря на выраженные признаки тяжелого антрального атрофического рефлюкс-гастрита, заболевание имеет бессимптомное течение.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика хронического гастрита, морфологическим субстратом которого является воспаление слизистой оболочки желудка, должна основываться не на клинической картине и объективном осмотре пациента, а на результатах лабораторных и инструментальных исследований.

Объективное обследование пациента обычно малоинформативно, при осмотре внешние признаки заболевания часто отсутствуют. Изредка наблюдаются похудание, бледность кожных покровов. При хроническом аутоиммунном гастрите с синдромом недостаточности пищеварения и всасывания можно обнаружить признаки гиповитаминоза (заеды в углах рта, кровоточивость десен, ломкость ногтей, гиперкератоз, преждевременное выпадение волос). Язык обычно обложен белым или желто-белым налетом с отпечатками зубов по краям. При пальпации живота можно определить умеренную разлитую болезненность в эпигастральной области у больных

хроническим гастритом типа А или локальную болезненность в пилородуоденальной зоне у больных HP-ассоциированным антральным гастритом. При повышении желудочной секреции у больных хеликобактерным гастритом может развиваться язвенноподобная симптоматика.

Более выраженные изменения характерны для больных тяжелым аутоиммунным гастритом, сочетающимся с мегалобластной B_{12}-дефицитной анемией. Больные жалуются на повышенную утомляемость, сонливость, боли и жжение во рту и языке (глоссалгия), утрату аппетита и снижение массы тела, симметричные парестезии в конечностях, нарушения походки, мочеиспускания, расстройства зрения. При осмотре обнаруживают лакированный язык, бледность кожных покровов, неврологическую симптоматику. Диагноз пернициозной анемии подтверждается при исследовании крови или в неясных случаях на основании исследования костного мозга.

Лабораторные исследования

Обязательные лабораторные исследования:

– общий анализ крови, мочи, анализ кала на скрытую кровь, биохимические исследования крови (билирубин, АлАТ, АсАТ, общий белок, альбумин, амилаза, сывороточное железо и др.);

Изменения лабораторных показателей не характерны для хронического гастрита. В случае атрофического гастрита, сочетающегося с B_{12}-дефицитной анемией, возможны снижение содержания гемоглобина, увеличение цветового показателя эритроцитов, появление мегакариоцитов.

– выявление инфекции H. pylori проводят инвазивным (быстрый уреазный тест, морфологические методы) или неинвазивным (дыхательный тест, определение антител (АТ) к H. pylori) методами.

Дополнительные лабораторные исследования:

– определение антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору (при подозрении на гастрит аутоиммунного характера);

– определение уровня пепсиногена I и гастрина сыворотки крови (для диагностики атрофических изменений СОЖ);
– цитологическое исследование биоптата, взятого при гастродуоденоскопии;
– миелограмма (при аутоиммунном гастрите);

Диагностика хеликобактерной инфекции

❖ **Цитологическое исследование**

Для цитологического исследования используют мазки-отпечатки биоптатов слизистой оболочки желудка (антрального отдела) при гастродуоденоскопии. Биоптат необходимо брать из участков с наибольшей гиперемией и отеком, но не из дна эрозий или язв. Затем мазки высушиваются и окрашиваются по методу Романовского-Гимзы. H. pylori располагаются в слизи, имеют спиралевидную, изогнутую форму, бывают S-образной формы.

Выделяют три степени обсемененности H. pylori:
слабая (+) – до 20 микробных тел в поле зрения;
средняя (++) – до 50 микробных тел в поле зрения;
высокая (+++) – более 50 микробных тел в поле зрения.
Используемое увеличение микроскопа х 360.

❖ **Уреазный тест**

Уреазный тест определения H. pylori основан на следующем принципе. H. pylori выделяют фермент уреазу, под влиянием которой мочевина, содержащаяся в желудке, разлагается с выделением аммония. Образующийся в результате реакции ион аммония значительно увеличивает pH среды, что можно констатировать с помощью индикатора, а, значит, и отметить визуально по изменению ее окраски.

Для выявления H. pylori применяется экспресс-уреазный метод. Экспресс-набор (де-нол-тест фирмы «Яманучи», CLO-тест – Австралия и др.) содержит мочевину, бактериостатический агент и фенол-рот в качестве индикатора pH (индикатор меняет цвет от желтого к малиновому при сдвиге реакции в щелочную сторону).

Биоптат слизистой оболочки желудка, полученный при гастроскопии, помещают в среду экспресс-набора. При наличии в биоптате H. pylori среда приобретает малиновую окраску. Время появления малиновой окраски косвенно указывает на количество H. pylori.

(+) – незначительная инфицированность (малиновое окрашивание к концу суток);

(++) – умеренная инфицированность (малиновое окрашивание в течение двух часов);

(+++) – значительная инфицированность (малиновое окрашивание появляется в течение первого часа);

(-) – результат отрицательный (малиновое окрашивание наступает позже, чем через сутки).

- **С-уреазный дыхательный тест**

Метод основан на том, что принятая внутрь мочевина, меченная ^{13}C, под влиянием уреазы H. pylori разлагается с образованием аммиака и CO_2. В выдыхаемом CO_2 определяется содержание ^{13}C и по его уровню делается заключение об инфицированности H. pylori.

Исследование проводится натощак. Вначале в пластиковые пробирки с интервалом в 1 минуту берутся две фоновые пробы выдыхаемого воздуха. Затем больной принимает внутрь легкий пробный завтрак (молоко, сок) и тестовый субстрат (водный раствор мочевины, меченной ^{13}C). Затем в течение 1 ч с интервалами 15 минут берут 4 пробы выдыхаемого воздуха.

Содержание ^{13}C в выдыхаемом воздухе определяется с помощью масс-спектрометра. В зависимости от процентного содержания изотопа ^{13}C в выдыхаемом воздухе различают 4 степени инфицированности H. pylori:

менее 3. 5% – легкая;

3. 5-6. 4% – средняя;

6. 5-9. 4% – тяжелая;

более 9. 5% – крайне тяжелая.

В норме содержание ^{13}C в выдыхаемом воздухе не превышает 1% от общего количества CO^2.

- **Микробиологический метод**
  Посевы для определения H. pylori производят с биоптатов слизистой оболочки желудка. Инкубация посевов осуществляется в микроаэрофильных условиях при содержании кислорода не более 5%. Для создания такой среды применяются специальные газогенераторные химические пакеты. Для роста H. pylori используются специальные кровяные питательные среды. Через 3-5 суток на питательной среде появляются мелкие, круглые, прозрачные, росинчатые колонии H. pylori. Затем производится идентификация выделенной культуры.
- **Гистологический метод**
  Материалом служат биоптаты слизистой оболочки желудка в местах наиболее выраженного воспаления. Готовятся тонкие срезы и препараты окрашиваются гематоксилином и эозином или по методу Романовского-Гимзы. H. pylori выявляются в виде спиралеобразных, S-образных бактерий.
- **Иммунологические методы**
  Через 3-4 недели после инфицирования H. pylori слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки в крови больных появляются антитела к H. pylori. Эти антитела определяются методом иммуноферментного анализа. С помощью этого метода выявляются антитела IgG, IgA, IgM-классов в крови и секреторные IgA, IgM в слюне и желудочном соке.
- **Иммунохимический метод с моноклональными антителами**
  В последние годы появились наиболее точные методы идентификации H. pylori. К ним относится иммунохимический метод с моноклональными антителами. В настоящее время существуют коммерческие наборы, позволяющие использовать обычный биопсийный материал, фиксированный в формалине и залитый в парафин. Моноклональные антитела, входящие в эти наборы, работают при

разведении 1:200 000 и избирательно окрашивают только H. pylori.

Инструментальные исследования

1. **Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС)** – является наиболее информативным методом диагностики ХГ, который определяет локализацию, характер и распространенность патологического процесса. ФГДС позволяет взять соскоб (мазок) со слизистой для обнаружения H. pylori, при необходимости можно сделать биопсию подозрительного участка желудка для дальнейшего цитологического исследования.

   Эндоскопически различают три основных вида хронического гастрита: *поверхностный*, *гипертрофический* и *атрофический*.

   Поверхностный гастрит характеризуется выраженным блеском слизистой оболочки желудка вследствие большого количества слизи, ее гиперемией и припухлостью из-за воспалительного отека. Гиперемия слизистой оболочки может быть сливной и очаговой. Нередко отмечаются налет фибрина и внутрислизистые кровоизлияния.

   Гипертрофический гастрит характеризуется большими ригидными деформированными складками слизистой оболочки, тесно прилегающими друг к другу. Слизистая оболочка становится неровной, шероховатой, на ее поверхности могут обнаруживаться те или иные проявления поверхностного гастрита.

   Атрофический гастрит характеризуется сглаженностью рельефа и истончением слизистой оболочки, через которую просвечивают кровеносные сосуды. Атрофия может быть очаговой и диффузной. При очаговой атрофии слизистая оболочка имеет пятнистый вид, когда на розовом фоне сохраняющейся слизистой оболочки четко видны округлые запавшие серовато-белые участки атрофии. При атрофическом диффузном гастрите слизистая оболочка повсеместно имеет серовато-белый или серый оттенок, тусклая и гладкая; складки слизистой

оболочки сохраняются лишь на большой кривизне, они невысокие, при раздувании почти полностью исчезают.

2. Так как хронический гастрит – это диагноз морфологический (гистопатологический), в этой связи следует разумно сочетать фиброгастродуоденоскопию и прицельную биопсию – **гастробиопсия.** Прицельная множественная биопсия (6-8 фрагментов) из наиболее измененных участков позволяет окончательно верифицировать хронический гастрит и его морфологическую форму.

   Хотя гастробиопсия расценивается как наиболее достоверный метод диагностики хронического гастрита, нельзя и переоценивать ее возможности. Нормальная гистологическая картина кусочка слизистой оболочки еще не служит доказательством отсутствия данного заболевания, так же как выраженные изменения слизистой оболочки в одном участке могут не отражать общей картины.

   Широкое использование гастробиопсии четко позволяет дифференцировать такие заболевания желудка как хронический гастрит, язвенная болезнь, полипоз и рак желудка.

3. **Рентгенологический метод**– является вторым по значимости методом исследования полых органов после эндоскопического. Хотя в настоящее время он и утратил свое былое главенствующее значение, но, тем не менее, и сегодня широко распространен в мире. Так, например, в США ежегодно проводится от 7 до 8 миллионов рентгенологических исследований верхних отделов ЖКТ. С помощью рентгенконтрастного исследования желудка можно оценить рельеф слизистой желудка, его тонус, прямые и косвенные симптомы опухоли либо язвы желудка или 12-перстной кишки. При рентгенологическом исследовании желудка есть возможность изучения моторно-эвакуаторной функции желудка *(в норме контраст полностью эвакуируется из желудка через 1,5 часа),* четкое выявление пилоростеноза и деформации

луковицы 12-перстной кишки, дивертикулов, стриктур и опухолей пищевода, желудочно-пищеводного и дуоденогастрального рефлюксов, диафрагмальных грыж, а также возможность диагностики у больных с повышенным эндоскопическим риском.

4. **Интрагастральная (внутрижелудочная) pH-метрия** – в настоящее время получила большое распространение для оценки кислотообразующей функции желудка, а также для выявления желудочно-пищеводного рефлюкса. В основе метода внутрижелудочной pH-метрии лежит определение концентрации свободных водородных ионов в желудочном содержимом, что позволяет сделать заключение о кислотообразовательной функции желудка.

   Интрагастральная pH-метрия выполняется с помощью аппарата ацидогастрометра, позволяющего определить pH в пищеводе, желудке и 12-перстной кишке в реальном времени и в течение суток изучить влияние на кислотообразующую функцию желудка различных лекарственных средств.

   Согласно А. С. Логинову (1986), pH желудочного содержимого в теле желудка составляет 1,3-1,7 – нормацидное состояние; pH в пределах 1,7-3,0 указывает на гипоацидное состояние; pH более 3,0 свидетельствует об анацидном состоянии; величины pH < 1,3 характерны для гиперацидного состояния. В пилорическом отделе при нормальной кислотообразующей функции желудка pH < 2,5.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Хронический гастрит имеет разнообразные морфологические и функциональные проявления, которые следует тщательно изучать и анализировать для дифференциальной диагностики с рядом заболеваний органов пищеварения, которые имеют общие диагностические критерии.

Дифференциальная диагностика хронического гастрита чаще всего проводится с язвенной болезнью, раком желудка и с функциональными расстройствами желудка.

При диагностике хронических гастритов типа В, а также типа А+В, протекающие нередко с развитием дуоденитов, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией и сопровождающихся язвенноподобными болями, всегда необходимо исключить язвенную болезнь. При язвенной болезни боли в надчревной области бывают приступообразными с выраженной интенсивностью, характеризуются определенной ритмичностью в течение суток в зависимости от приема пищи (ранние, поздние, голодные, ночные), а также в течение года в зависимости от сезона (весенние, осенние обострения заболевания) и в зависимости от цикличности (периоды обострения и ремиссии). Чаще всего боли сочетаются с отрыжкой (воздухом, пищей, кислым), изжогой (изнуряющей и мучительной), тошнотой и рвотой, приносящей облегчение. Пальпаторно определяется болезненность в эпигастральной области, перкуторно над желудком – положительный симптом Менделя, иногда положительные симптомы Боаса, Опенховского, Певзнера и др. Диагноз подтверждается рентгенологическими (наличие прямых или косвенных признаков пептической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки), эндоскопическими, морфологическими, лабораторными исследованиями (желудочной секреции, крови, кала на скрытую кровь).

Атрофическую форму хронического гастрита следует дифференцировать от рака желудка, протекающего со стойкой ахилией. При этом решающую роль играют рентгенологический, эндоскопический и цитологический (наличие атипичных клеток в промывных водах желудка) методы исследования. Кроме того, большое значение в ранней диагностике рака имеет метод эксфолиативного цитологического исследования слизистой оболочки желудка. Трудности возникают при эндофитном росте опухоли. Для правильной диагностики используют комплексное

рентгеноэндоскопическое исследование с множественной прицельной биопсией из наиболее изменённых участков слизистой оболочки. В неясных случаях проводят динамическое наблюдение с повторным проведением ФЭГДС с биопсией.

Полипозную форму хронического гастрита также необходимо дифференцировать от рака желудка. Полип желудка может переродиться в раковую опухоль. Процесс малигнизации сопровождается появлением скрытой крови в кале, застоем пищи в желудке, прогрессирующей анемией, похуданием больного и другими признаками раковой опухоли. При этом в желудочном соке обнаруживаются клетки Боаса-Опплера, в промывных водах желудка обнаруживаются раковые клетки. Правильной постановке диагноза помогают рентгенологическое и эндоскопическое исследования.

Как известно, клинические проявления рака желудка имеют три периода (ранний – начальный, явных клинических проявлений и терминальный). Синдром малых признаков развивается постепенно и проявляется снижением аппетита, неприятным привкусом во рту, часто отрыжкой с тухлым запахом, нерезко выраженным желудочным дискомфортом, слабостью, быстрой утомляемостью, апатией, что является обоснованием для целенаправленного обследования. Во втором периоде отмечается постепенное нарастание интенсивности болевого синдрома без связи с приемом пищи, анорексия, дисфагия, тошнота, рвота, хронические желудочные кровотечения, анемия, похудание, «беспричинная» длительная лихорадка. Пальпаторно отмечается болезненность и ригидность мышц передней брюшной стенки в надчревной области, иногда определяется округлое плотное образование (опухоль), увеличенный лимфатический узел в левой надключичной области (вирховский метастаз) или увеличение печени с неровной поверхностью. В третьем периоде обычно беспокоят сильные боли в животе с локализацией в эпигастральной области, отсутствие аппетита, отвращение к пище, тошнота,

рвота, лихорадка, резкая слабость. Наблюдается кахексия, кожные покровы сухие, землистого цвета, развивается асцит. Диагноз подтверждается рентгенологическими, эндоскопическими, лабораторными исследованиями.

Функциональные расстройства желудка часто сопровождаются субъективными симптомами, которые отличаются многообразием и неспецифичностью. Больные обычно жалуются на изжогу, тошноту, отрыжку, рвоту и боль в верхних отделах живота без четкой локализации. На преимущественно функциональный характер этих проявлений указывает обилие жалоб, нередко эмоциональная их окраска, непостоянство симптомов. Часто у больных с функциональными расстройствами желудка выявляют вегетативные нарушения – раздражительность, психоэмоциональная неуравновешенность, лабильность пульса и АД и т. д. Важным критерием диагностики функциональных расстройств желудка считается непродолжительный гастроэнтерологический анамнез, который обычно не превышает 1–2 лет, нерегулярность и непостоянность клинических проявлений.

При рентгенологическом исследовании отмечается нарушение моторики желудка, которое подтверждается при эндоскопическом обследовании. Эндоскопически слизистая желудка не изменена, отмечается отсутствие ритмичного сокращения желудка, иногда привратник может быть спазмирован.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение хронического гастрита должно быть комплексным, дифференцированным и индивидуализированным в зависимости от формы заболевания, типа желудочной секреции, стадии заболевания (обострения или ремиссии) и наличия у больного сопутствующих патологических процессов.

Прежде всего, следует устранить причину, вызвавшую заболевание (запретить курение, употребление алкоголя, организовать рациональное питание и т. д.).

Лечение обычно проводится амбулаторно. В неясных случаях и при наличии осложнений показана госпитализация. Кроме того, в фазе обострения процесса в ряде случаев также показано стационарное лечение.

ДИЕТА

Важную роль в лечении больных, страдающих хроническим гастритом, играет диетическое питание. В период обострения заболевания, проявляющегося усилением болевых ощущений и диспепсических расстройств, большое значение имеет принцип механического (протертые продукты до состояния супов-пюре или желе), химического (исключение блюд, раздражающих слизистую оболочку – острых приправ, копченостей, маринадов, жареных или жирных продуктов, крепких спиртных напитков, кофе) и термического (пища в подогретом состоянии, не слишком горячая или холодная) щажения.

Основным принципом лечебного питания при хроническом гастрите является режим, при котором пища должна приниматься небольшими порциями через 3-4 часа (5-6 разовое дробное питание).

При хроническом гастрите с сохраненной или повышенной секреторной функцией желудка рекомендуют диету 1, близкую к противоязвенной. Из пищевого рациона исключают продукты, возбуждающие секрецию соляной кислоты и оказывающие раздражающее действие на слизистую оболочку желудка; крепкие мясные, рыбные и грибные бульоны, жареную пищу, копчености и консервы, приправы и специи (лук, чеснок, перец, горчицу), соленья и маринады, кофе, крепкий чай, газированные фруктовые воды, алкогольные напитки.

В ряде случаев в пищевом рационе целесообразно ограничить содержание рафинированных углеводов, способствующих возникновению у некоторых больных симптомов ацидизма (изжога, кислая отрыжка).

Больным рекомендуются продукты, обладающие хорошими буферными свойствами: отварные мясо и рыба, яйцо всмятку и др. В пищевой рацион включаются также

макаронные изделия, каши, черствый белый хлеб, сухой бисквит и сухое печенье, молочные супы. Овощи (картофель, морковь, цветная капуста) желательно тушить или готовить в виде пюре и паровых суфле. Кроме того, больным разрешаются кисели, муссы, желе, печеные яблоки, какао с молоком, слабый чай.

При хроническом гастрите с секреторной недостаточностью назначается диета 2. При этом пища должна быть физиологически полноценной, разнообразной по составу и содержать продукты, стимулирующие желудочное кислотовыделение и улучшающие аппетит, нередко сниженный у таких больных. С этой целью рекомендуются супы на обезжиренном рыбном или мясном бульоне, нежирные сорта мяса и рыбы, укроп, петрушка, вымоченная сельдь, черная икра. Больным разрешаются также черствый ржаной хлеб (при его хорошей переносимости), вареные, тушеные и запеченные овощи, рассыпчатые каши на воде или с добавлением молока, яйца всмятку, неострые сорта сыра, нежирная ветчина, фруктовые и овощные соки, нежесткие яблоки.

Не рекомендуются продукты, требующие длительного переваривания в желудке, раздражающие его слизистую оболочку и усиливающие процессы брожения в кишечнике (жирные сорта мяса и рыбы, острые и соленые блюда, холодные напитки, свежий белый и черный хлеб, свежие сдобные изделия из теста, большое количество капусты и винограда). Больные, страдающие хроническим гастритом с секреторной недостаточностью, нередко плохо переносят цельное молоко. В таких случаях можно рекомендовать кислые молочные продукты (кефир, простокваша), творог (свежий или в виде запеканки, пудинга).

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Принципиально важным в подборе адекватной схемы лечения хронического гастрита является информация о состоянии секреторной функции желудка. По состоянию секреторной функции желудка различают гипоацидные

(снижение секреции желудочного сока), анацидные (отсутствие секреции) и гиперацидные (с повышенной секрецией) формы.

Лечение хронического гастрита с повышенной секреторной функцией

При хронических гастритах с повышенной кислотностью назначаются лекарственные средства нейтрализирующие желудочный сок (антациды) и тормозящие его секрецию (антисекреторные), препараты, защищающие (обволакивающие) слизистую оболочку.

- *Антациды* – лекарственные препараты, механизм действия которых основан на химической нейтрализации кислоты желудочного сока. Основными кислотонейтрализующими действующими веществами современных антацидов являются соединения магния, алюминия и кальция. Многие из современных антацидных препаратов, кроме того, содержат компоненты, воздействующие на желудочно-кишечный тракт: слабительные, ветрогонные, спазмолитики, анестетики и др.

  –*Алмагель* – алюминиево-магниевый антацид, принимают по 5-10 мл 3-4 раза в день за 30 минут до еды и на ночь. Продолжительность курса лечения не должна превышать 15-20 дней.

  –*Алмагель А* – дополнительно содержит анестетик бензокаин; *Алмагель Нео* – дополнительно содержит симетикон. Принимают также, как Алмагель.

  –*Маалокс* – алюминиево-магниевый антацид, принимают суспензию по 15 мл 3-4 раза в день через 1 час после еды; жевательные таблетки по 1-2 таб. 3-4 раза в день. Продолжительность курса 2-4 недели.

  –*Фосфалюгель* – алюминиевый антацид, содержимое пакетика принимается в чистом виде или разведенным в половине стакана воды внутрь 3 раза в день до еды, при необходимости и на ночь. Продолжительность курса 2-4 недели.

–*Гастал* – комбинация соединений алюминия, магния и кальция. Гастал принимают внутрь, постепенно рассасывая таблетку. Принимают через час после приема пищи и перед сном по 1-2 таблетки. Продолжительность курса лечения не должна превышать 2-х недель.

–*Релцер* – алюминиево-магниевый антацид с добавлением симетикона. Принимают по 1-2 чайной ложке 3-4 раза в день, через 1 час после еды и вечером перед сном. Продолжительность курса лечения не должна превышать 14 дней.

- *Антисекреторные средства*– применяются для уменьшения продукции соляной кислоты париетальными клетками желудка путем различных воздействий на клетку, блокируя активацию секреции либо сам механизм секреции кислоты. В практической медицине применяется две группы антисекреторных препаратов: H_2-блокаторы гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы.

H_2-БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ– механизм действия данной группы препаратов основан на блокировании H_2-рецепторов (называемых также гистаминовыми) обкладочных клеток слизистой оболочки желудка и снижении по этой причине секреции и поступления соляной кислоты в просвет желудка.

–*Ранитидин (Зантак)* 150 мг, назначают по 1 таблетке 2 раза в сутки (утром и вечером). Препарат принимают независимо от приема пищи. Продолжительность курса лечения при хроническом гастрите – 4 недели.

–*Фамотидин (Квамател, Гастросидин, Фамосан)* 20-40 мг, назначают по 1 таблетке 2 раза в сутки (утром и вечером). Препарат принимают независимо от приема пищи. Продолжительность курса лечения при хроническом гастрите – 4 недели.

(В настоящее время ингибиторы H_2- гистаминовых рецепторов применяются ограниченно, преимущественно в схемах лечения используются ИПП)

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ (блокаторы Н+/К+-АТФазы) – механизм действия ИПП заключается в блокаде Н+/К+-АТФазы – фермента, ответственного за основной этап образования соляной кислоты (HCl). ИПП на сегодняшний день самые мощные блокаторы желудочной секреции. Они угнетают выработку HCl на 100%, антисекреторное действие сохраняется в течение нескольких дней.

Основные представители ИПП:

– *Омепразол (Лосек, Омегаст, Омез)* 20 мг

– *Лансопразол (Прогаст, Ланторол, Лоэнзар)* 30 мг

– *Пантопразол (Контролок, Пантап, Нольпаза)* 20 и 40 мг

– *Рабепразол (Париет, Рабелок, Зульбекс)* 20 мг

– *Эзомепразол (Нексиум, Пумпинокс,Гелацид)* 20 и 40 мг

Все ИПП являются производными бензимидазола и имеют близкое химическое строение. ИПП отличаются только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах. Механизм действия различных ИПП одинаков, они различаются, в основном, своей фармакокинетикой и фармакодинамикой.

ИПП 2 и 3 поколений при хроническом гастрите назначаются однократно до еды, за исключением омепразола, который принимается двукратно.

❖ Препараты, защищающие (обволакивающие) слизистую оболочку – средства, содержащие в своем составе вещества, которые при приеме внутрь образуют коллоидные растворы, покрывающие слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Эти препараты защищают слизистую оболочку от раздражающего действия экзогенных агрессивных факторов, оказывают умеренное противовоспалительное и обезболивающее действие.

Сукральфат (Вентер) – алюминиевая соль сахарозного октасульфата. Механизм действия препарата основан на связывании препарата с белками поврежденной слизистой оболочки в сложные комплексы, которые образуют прочный барьер в виде защитной пленки, обладающей

защитными свойствами в месте локализации поражения. Кроме того, сукральфат локально нейтрализует желудочный сок, не влияя на pH всего желудка, замедляет действие пепсина, абсорбирует желчные кислоты, увеличивает сопротивляемость слизистой оболочки желудка, ингибирует обратную диффузию водородных ионов. Применяется по 1 г за 40 мин до еды 3 раза в день и перед сном в течение 2-4 недель.

Висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) – висмутовая соль лимонной кислоты, обладает противовоспалительным, вяжущим, обволакивающим, а также бактерицидным действием в отношении H. pylori. Препарат образует защитную пленку на поверхности пораженной слизистой оболочки желудка, которая защищает ее от агрессивного воздействия желудочного сока. Кроме того, Де-Нол стимулирует синтез простагландина E_2, который, в свою очередь стимулирует образование слизи и секрецию бикарбонатов и приводит к образованию и накоплению в повреждённой области эпидермального фактора роста, что улучшает заживление эрозий и язв. Принимают по 1 табл. (120 мг) 4 раза в сутки за 30 мин до приема пищи и на ночь или по 2 табл. 2 раза в сутки за 30 мин до приема пищи. Продолжительность курса лечения 2-4 недель.

Лечение хронического гастрита, ассоциированного с H. pylori

При хроническом гастрите с диагностированной хеликобактерной инфекцией, согласно международным соглашениям (Маастрихтское соглашение III, IV; V Московское соглашение) по лечению H. pylori рекомендуется провести эрадикационную терапию. Основной принцип лечения – уничтожение (эрадикация) бактерии H. pylori в слизистой оболочке желудка и нормализация кислотности.

Приемлемой схемой эрадикации H. pylori считается такая терапия, которая обеспечивает не менее чем 80%

излечения от хеликобактерной инфекции (излечение должно быть подтверждено повторным обследованием), а также уменьшением клинических проявлений ХГ, имеющих продолжительность не более 14 суток.

Схемы, рекомендуемые для эрадикации H. pylori

Первая линия антихеликобактерной терапии

Первый вариант: ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) в удвоенной дозировке и амоксициллин (1000 мг 2 раза в день) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в день) в течение 10–14 дней.

Использование высоких доз ИПП (двойная доза два раза в день) повышает эффективность трехкомпонентной терапии.

Второй вариант (четырехкомпонентная терапия) : ИПП в удвоенной дозировке и амоксициллин (1000 мг 2 раза в день) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в день) с добавлением четвертого компонента – висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день продолжительностью 10–14 дней.

Третий вариант (при аллергии к препаратам пенициллинового ряда) : – классическая квадротерапия. Один из ИПП в удвоенной дозировке, висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в день, метронидазол по 500 мг 3 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день в течение 10–14 дней.

Четвертый вариант (при наличии атрофии слизистой оболочки желудка с ахлоргидрией, подтвержденной при внутрижелудочной pH-метрии).
Амоксициллин (1000 мг 2 раза в день) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в день) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) продолжительностью 10–14 дней.

Вторая линия антихеликобактерной терапии

Проводится при отсутствии эрадикации H. pylori после лечения больных одним из вариантов терапии первой линии.

Первый вариант (классическая квадротерапия). Один из ИПП в удвоенной дозировке, висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в день, метронидазол по 500 мг 3 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день в течение 10–14 дней.

Второй вариант. Один из ИПП в удвоенной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в день) в сочетании с нитрофурановым препаратом: нифурателем (400 мг 2 раза в день) или фуразолидоном (100 мг 4 раза в день), и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) продолжительностью 10–14 дней.

Третий вариант. Один из ИПП в удвоенной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в день), левофлоксацин (500 мг 2 раза в день) в течение 10–14 дней.

После проведенной эрадикационной терапии отсутствие H. Pylori должно быть подтверждено двумя методами при обязательном условии отсутствия терапии ИПП, H_2-блокаторами, антибиотиками или препаратами висмута в течение месяца перед проведением теста.

Третья линия антихеликобактерной терапии

Проводится только при отсутствии результата от эрадикации H. pylori по второй линии и после определения чувствительности микроорганизма к определенным антибиотикам.

Лечение хронического гастрита с пониженной кислотностью (аутоиммунный, атрофический)

Лечебная программа при хроническом аутоиммунном гастрите

1. Устранение факторов, способствующих развитию хронического гастрита А.

Этиологическое лечение хронического гастрита А невозможно, так как причины его возникновения неизвестны. Однако следует попытаться устранить причины, способствующие его развитию и обострению (нормализация режима питания, исключение алкоголя, курения, лекарственных средств, повреждающих слизистую оболочку гастродуоденальной зоны, вредных производственных

факторов и др.). Большое значение имеет также лечение других заболеваний органов пищеварения, эндокринной системы, почек, способствующих развитию и усугублению течения хронического аутоиммунного гастрита А.

2. Купирование обострения воспалительного процесса

Для хронического аутоиммунного гастрита А характерно раннее начало атрофического процесса, который неуклонно прогрессирует, а воспалительные явления отступают на второй план. И, тем не менее, в периоде обострения этого варианта хронического гастрита может встать вопрос о противовоспалительной терапии.

В качестве противовоспалительных средств можно рекомендовать настои лекарственных растений: травы тысячелистника, цветков ромашки, мяты, корня валерианы, травы зверобоя (эти растения содержат противовоспалительные и антиспазматические вещества). Для получения настоя 10-15 г сырья заливают 200 мл кипятка, настаивают 40 минут, процеживают. Принимают внутрь по ½ - 1 стакана 4-6 раз в день до еды в течение 3-4 недель.

Для защиты слизистой оболочки желудка и в определенной мере с противовоспалительной целью можно рекомендовать Сукральфат (Вентер) по 1 г 3 раза в день до еды и на ночь в течение 2-4 недель.

В качестве противовоспалительного средства можно также рекомендовать листья подорожника в виде настоя (15 г на 200 мл воды) по 1 столовой ложке 3-4 раза в день перед едой или плантаглюцида (препарат получен из листьев подорожника) по 1 чайной ложке гранул на ½ стакана воды 3 раза в день перед едой.

Противовоспалительная терапия при хроническом аутоиммунном гастрите может проводиться в течение 2-3 недель.

3. Коррекция нарушений желудочной секреции

Коррекция нарушенной желудочной секреции проводится дифференцированно: при сниженной, но

сохраненной секреторной функции желудка назначается стимулирующая, а при секреторной недостаточности – заместительная терапия.

А) Терапия, стимулирующая секреторную функцию желудка

Лимонтар – таблетки содержат 0,2 г янтарной кислоты и 0,05 г лимонной кислоты, а также 0,0025 г кальция стеарата. Препарат принимают до еды от 1 до 3 раз в день, предварительно растворив 1 таблетку в 10-15 мл кипяченой воды.

Лимонтар активизирует биоэнергетические окислительно-восстановительные процессы в слизистой оболочке желудка. Окисление янтарной и лимонной кислот как ведущих метаболитов способствует быстрому накоплению в париетальных клетках макроэргических соединений, участвующих в образовании соляной кислоты. Прием лимонтара значительно улучшает функцию главных и обкладочных клеток желудочных желез, если низкий уровень их активности обусловлен нарушениями биоэнергетических процессов.

Пентагастрин – синтетический аналог гастрина, оказывает трофическое воздействие на слизистую оболочку желудка, стимулирует секрецию соляной кислоты и пепсина. Препарат выпускается в ампулах по 2 мл 0,025% раствора и вводится подкожно по 1-2 мл 1-2 раза в день перед едой.

Прозерин – стимулирует продукцию соляной кислоты и пепсина, применяется подкожно по 0,5-1 мл 0. 05% раствора 1-2 раза в день или внутрь по 0,01-0,015 г 2-3 раза в день в течение 2-3 недель.

Липоевая кислота по 25-50 мг 3 раза в день после еды в течение 3-4 недель.

Рекомендуется назначение сбалансированных поливитаминных комплексов, улучшающих течение обменных процессов в слизистой оболочке желудка и повышающих функциональную активность ее желез. Терапию поливитаминами следует проводить курсами в течение 1-2 месяцев.

Б) Заместительная терапия

Заместительная терапия применяется больным хроническим аутоиммунным гастритом с секреторной недостаточностью, когда стимулирующая терапия неэффективна. Заместительная терапия в этом случае является основным методом лечения.

Ацидин-пепсин– 1 таблетка содержит 1 часть пепсина и 4 части ацидина (бетаина гидрохлорида). В желудке бетаина гидрохлорид легко гидролизуется и отделяет свободную соляную кислоту. Принимают по 1 таблетке (0,5 г) 3-4 раза в день во время еды, предварительно растворив ее в 50-100 мл воды. Аналогичные таблетки *бетацид, ацидепсол, пепсамин*.

Абомин– сычужные ферменты телят и ягнят, содержит сумму протеолитических ферментов, действующих на пищевые белки. Выпускается в таблетках по 0,2 г. Применяется внутрь по 1 таблетке 3 раза в день во время еды 1-2 месяца.

Панзинорм - комплексный препарат, заменяющий ферменты желудка и поджелудочной железы. Выпускается в виде двухслойных таблеток (драже). Наружный слой, растворяющийся в желудке, содержит экстракт слизистой оболочки желудка (с содержанием пепсина, катепсина), гидрохлориды аминокислот. Кислотоустойчивое ядро, рассасывающееся в кишечнике, включает панкреатин и экстракт желчи, содержащий холиевую кислоту. Препарат обеспечивает хорошую перевариваемость жиров, белков и углеводов. Экстракт желчи действует желчегонно, ускоряет переваривание жиров, возбуждает выделение панкреатической липазы. Аминокислоты стимулируют выделение желудочного сока, ферментов кишечника и поджелудочной железы. Принимают по 1-2 драже 3 раза в день во время еды.

4. Коррекция нарушений кишечного пищеварения

При хроническом аутоиммунном гастрите А с выраженной секреторной недостаточностью часто нарушается внешнесекреторная функция поджелудочной

железы и кишечное пищеварение. Для коррекции этих нарушений рекомендуются следующие препараты.

Панкреатин– ферментный препарат, содержащий преимущественно трипсин и амилазу, трипсин в тонкой кишке расщепляет белки, а амилаза гидролизует крахмал. Назначается внутрь в таблетках по 0,5-1 г перед едой 3-4 раза в день.

Фестал– комплексный препарат, содержащий основные ферменты поджелудочной железы, желчь, а также гемицеллюлазу. Фестал способствует расщеплению белков, жиров, углеводов, гемицеллюлаза расщепляет гемицеллюлозу – основную составную часть растительных оболочек, что также улучшает пищеварительные процессы, уменьшает образование газов и брожение в кишечнике. Принимают препарат по 1-3 драже во время или сразу после еды.

Энзистал и *дигестал*– препараты, близкие к фесталу.

Мезим-форте – препарат, содержащий ферменты поджелудочной железы амилазу, липазу, протеазу. Назначается по 1-2 таблетки 3 раза в день перед едой или во время приема пищи.

Креон 10000 и *25000 Ед.* – ферментный препарат с кишечнорастворимой оболочкой, содержащий ферменты поджелудочной железы. Назначается по 1 капсуле 3 раза в день перед едой или во время приема пищи.

Холензим– комбинированное ферментное лекарственное средство природного происхождения, содержащее в своем составе сухую желчь, высушенные поджелудочную железу и слизистую оболочку тонкой кишки крупного рогатого скота. Назначается по 1 таблетке 3 раза в день после еды.

Все вышеназванные препараты улучшают кишечное пищеварение, однако при наличии диареи следует применять препараты, не содержащие желчь (желчь усиливает моторику кишечника и способствует появлению диареи).

5. Коррекция нарушений обмена веществ

Тяжелый аутоиммунный атрофический гастрит может сопровождаться мегалобластной анемией и изменениями

нервной системы (фуникулярный миелоз) вследствие дефицита витамина B_{12} в связи с нарушением его всасывания из-за недостаточной продукции гастромукопротеина при диффузной атрофии слизистой оболочки желудка.

В лечении этих больных используется витамин B_{12}, который сначала ежедневно вводится в суточной дозе 200-300 мкг, при выраженной анемии и фуникулярном миелозе – 500-1000 мкг. После восстановления гемоглобина до нормального уровня проводится пожизненная поддерживающая терапия витамином B_{12} по 100 мкг 2 раза в неделю.

Можно проводить также лечение кобамамидом, который является природной коферментной формой витамина B_{12}, участвующей в ряде ферментных реакций, в синтезе нуклеиновых кислот, белка, обмене аминокислот, углеводов, липидов. При B_{12}-дефицитной анемии он назначается в инъекциях по 100-200 мкг или внутрь по 500 мкг 3 раза вдень. Поддерживающая терапия направлена на обеспечение потребности в витамине B_{12}, равной 4-5 мкг, что достигается внутримышечным введением кобамамида по 100 мкг 2 раза в месяц или ежедневным приемом этого препарата внутрь по 100 мкг.

У некоторых больных развивается железодефицитная анемия. В таких случаях применяются железосодержащие препараты (мальтофер, ферроплекс, тардиферон, ферроградумет и др.).

6. Коррекция моторных нарушений желудка

Нарушения моторной функции гастродуоденальной зоны корригируются *прокинетиками* – фармакологическими препаратами, которые на разных уровнях и с помощью различных механизмов меняют пропульсивную активность желудочно-кишечного тракта и ускоряют транзит пищевого болюса по нему.

Метоклопрамид (Церукал) – прокинетик I поколения, который стимулируя сокращения и усиление тонуса гладких мышц стенок полых органов пищеварительного тракта, увеличивает длительность перистальтики антральной части

желудка и дуоденума, не допускает замедления опорожнения желудка, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, повышая давление в желчном пузыре и желчных протоках, нормализует отделение желчи, уменьшает спазм сфинктера Одди, устраняет дискинезию желчного пузыря. Назначается подкожно, внутримышечно по 2 мл 2 раза в день или внутрь по 10 мг 3 раза в день перед едой.

Домперидон (Мотилиум) – прокинетик II поколения, является блокатором дофаминовых D_2-рецепторов и, таким образом, устраняет торможение дофамином моторной активности органов пищеварительной системы. В отличие от метоклопрамида не проникает через гематоэнцефалический барьер и тем самым не вызывает свойственных метоклопрамиду экстрапирамидальных расстройств. Назначается внутрь по 10 мг 3 раза в день за 15-20 минут до еды.

Итоприд (Итомед) – прокинетик с комбинированным механизмом действия. Его эффект основан на ингибировании ацетилхолинэстеразы и антагонизме к дофаминовым D_2-рецепторам. Прокинетическое действие итоприда связано с увеличением высвобождения ацетилхолина и стимуляцией мускариновых рецепторов. Назначается внутрь до еды по 1 таблетке 3 раза в день. Рекомендованный курс лечения 2–3 недели.

7. Стимуляция репаративных и регенераторных свойств слизистой оболочки желудка.

С целью стимуляции репаративных и регенераторных процессов слизистой оболочки желудка применяются препараты, улучшающие обменные процессы, в первую очередь стимулирующие синтез белков.

Анаболик ретаболил– назначается по 1 мл внутримышечно 1 раз в 2 недели (2-4 инъекции).

Сок подорожника – стимулирует регенерацию слизистой оболочки желудка и ее секреторную функцию, применяется по 1 столовой ложке 3 раза в день до еды в течение 30 дней.

Плантаглюцид – гранулы из листьев подорожника, принимают по 1 чайной ложке гранул в ½ стакана теплой воды 3 раза в день до еды в течение месяца.

Масло облепихи– стимулирует репарацию слизистой желудка и является антиоксидантом. Принимается по 1 чайной ложке 3 раза в день до еды в течение 3-4 недель. Переносится не всеми хорошо, возможно появление тошноты, чувства тяжести в эпигастрии.

8. Лечение минеральными водами

Минеральные воды оказывают противовоспалительное действие и могут стимулировать желудочную секрецию. Их назначают за 15-20 мин до еды в теплом виде (30°С), воду пьют медленно, небольшими глотками, начиная с ¼–½ стакана 2-3 раза в день. Курс лечения – 21-24 дня.

Лечение рефлюкс - гастрита (гастрит С- типа)

Лечение рефлюкс-гастрита должно быть направлено на нормализацию моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, а также на связывание желчных кислот оказывающих повреждающее действие на слизистую оболочку желудка.

Для предотвращения дуоденогастрального рефлюкса желчи применяются прокинетики:

Метоклопрамид (Церукал) – подкожно, внутримышечно по 2 мл 2 раза в день или внутрь по 10 мг 3 раза в день перед едой, в течение 7-10 дней.

Домперидон (Мотилиум) – внутрь по 10 мг 3 раза в день за 15-20 минут до еды, в течение 1-2 недель.

Итоприд (Итомед) – внутрь до еды по 1 таблетке 3 раза в день, в течение 2–3 недель.

Для нейтрализации желчных кислот, оказывающих повреждающее действие на слизистую оболочку желудка, применяют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) – гепатопротекторное средство, оказывает также желчегонное, холелитолитическое, гиполипидемическое,

гипохолестеринемическое и некоторое иммуномодулирующее действие.

Обладая высокими полярными свойствами, УДХК встраивается в мембрану гепатоцита, холангиоцита и эпителиоцита желудочно-кишечного тракта, стабилизирует ее структуру и защищает клетку от повреждающего действия солей токсичных желчных кислот, снижая, таким образом, их цитотоксический эффект. Образует нетоксичные смешанные мицеллы с токсичными желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите. Назначается при билиарном рефлюкс-гастрите по 250 мг в сутки, перед сном. Курс лечения 2-4 недели.

Защита слизистой оболочки от желчных кислот достигается применением антацидов, обладающих способностью связывать желчные кислоты.

Алмагель – по 5-10 мл 3-4 раза в день за 30 минут до еды и на ночь, в течение 10-14 дней.

Маалокс – по 15 мл 3-4 раза в день через 1 час после еды, в течение 10-14 дней.

Фосфалюгель – по 1 пакетику внутрь 3 раза в день до еды, при необходимости и на ночь, в течение 10-14 дней.

Физиотерапевтические методы лечения хронических гастритов

Физиотерапевтические методы лечения используются в качестве дополнительных факторов воздействия на эвакуаторно-моторную, секреторную функцию желудка, уменьшающих воспалительный процесс и улучшающих кровообращение в слизистой гастродуоденальной области. Физиотерапия противопоказана при обострении хронического гастрита, наличии одиночного полипа слизистой оболочки или полипоза желудка, а также больным с ригидным антральным гастритом.

Применение физиотерапевтических процедур при хронических гастритах основывается на том, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим действием, влияют на секрецию и моторику желудка,

улучшают кровообращение и трофику тканей, нормализуют нейрогуморальную регуляцию и нарушенные иммунные процессы.

Назначение физиотерапевтических процедур должно проводиться с учетом функционального состояния желудка, в частности его секреторной функции, формы заболевания, сопутствующих поражений органов пищеварения.

При хронических гастритах с сохраненной и повышенной секрецией рекомендуется применение гальванизации области желудка, амплипульстерапии, СВЧ, грязевые аппликации, гальваногрязь, бальнеопроцедуры.

Для лечения больных с хроническими гастритами со сниженной секреторной функцией желудка рекомендуется амплипульстерапия, СВЧ, УВЧ, УФ-облучение кожи живота и спины, диадинамические токи, индуктотермия, ультразвук, бальнеопроцедуры. Желательно сочетать физиотерапию с питьем минеральных вод и диетотерапией.

Течение и прогноз хронических гастритов

В течении хронических гастритов периоды улучшения чередуются с обострениями, вызванными погрешностями в диете, стрессами, острыми инфекционными заболеваниями. Течение хронических гастритов носит постоянно прогрессирующий характер.

Заболевание, как правило, начинается как поверхностный гастрит, и далее, пройдя ряд промежуточных стадий, заканчивается атрофией слизистой оболочки различной степени выраженности. Скорость перехода поверхностных изменений слизистой оболочки желудка в атрофию клеток желудка различна при разных формах заболевания и определяется также индивидуальными особенностями организма больного. Обратное развитие процесса возможно лишь при поверхностном гастрите.

Хронический атрофический гастрит расценивается как потенциально предраковое заболевание, так как сравнительно часто осложняется процессами малигнизации. При этом наиболее вероятными источниками злокачественного перерождения являются ограниченные

участки гиперплазии, наблюдаемые при атрофическом гастрите.

Следует отметить, что переход процесса в раковую опухоль чаще наблюдается у лиц с пониженной желудочной секрецией или ахлоргидрией, чем у больных с нормальной кислотностью желудочного сока.

Частый переход в рак наблюдается у больных хроническим полипозным гастритом. Малигнизация при этой форме заболевания происходит у 1/3 больных, что говорит о серьезности его прогноза. Больные этой формой гастрита подлежат обязательному диспансерному наблюдению.

Течение хронических гастритов с сохраненной и повышенной секрецией относительно благоприятное. В результате сохранения секреторной активности железистого аппарата желудка общее состояние больных чаще всего страдает незначительно. Правильное лечение обострений быстро вызывает ремиссию. Однако в некоторых случаях течение этой формы хронического гастрита менее благоприятно, так как процесс может привести к развитию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Больные с хроническим гастритом, особенно с признаками атрофически-дегенеративных изменений слизистой желудка, обязательно должны находиться на диспансерном учете и не реже, чем 1 раз в год, им нужно комплексно обследоваться.

Профилактика

Следует, прежде всего, не нарушать режим питания, не употреблять механически, химически и термически раздражающих слизистую оболочку желудка пищевых веществ, следить за соблюдением личной гигиены и состоянием ротовой полости. Необходимо резко ограничить или совсем исключить курение и крепкие алкогольные напитки. Должны быть устранены профессиональные вредности, оказывающие токсическое воздействие на желудок. Нельзя забывать о токсическом влиянии длительного приема лекарств. В случаях обострения ХГ

наряду с диетой в курсовое лечение включаются антихеликобактерные средства, а также препараты, влияющие на сопутствующую патологию.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Язвенная болезнь – хроническое гетерогенное заболевание, характеризующееся возникновением язвенного дефекта в слизистой оболочке желудка или двенадцатиперстной кишки, имеющее склонность к прогрессированию и рецидивированию, протекающее циклически, с развитием осложнений, угрожающих жизни больного.

Язвенная болезнь (ЯБ) поражает от 5 до 15% взрослого населения и относится к наиболее распространенным заболеваниям. ЯБ поражает людей в наиболее активном, творческом возрасте, часто становясь причиной временной, а нередко и стойкой утраты трудоспособности. Хотя ЯБ считается заболеванием мультифакторного генеза, однако в настоящее время в этиопатогенезе болезни, особенно при ее дуоденальной форме, большое значение придается инфекционному агенту – *Helicobacter pylori (H. pylori).*

Эпидемиологические данные, полученные в различных странах, свидетельствуют о том, что практически 95% язв, локализованных в двенадцатиперстной кишке, и более 80% язв желудочной локализации связаны с персистированием *H. pylori.* Установленная связь *H. pylori* с ЯБ позволила по новому подойти к лечению и профилактике этого заболевания. Однако ульцерогенез – процесс, не всегда связанный с *H. pylori.* Возможна и ЯБ, не ассоциированная с *H. pylori.* На смену гипотезе, предложенной в 1989 году D. Graham, «Нет *H. pylori* – нет и язвенной болезни», G. N. Tytgat в 1995 году предложил другую гипотезу «Нет *H. pylori* – нет и *H. pylori*– ассоциированной язвенной болезни».

Предрасполагающие факторы и патогенез ЯБ

Среди причин, ведущих к развитию ЯБ, прежде всего выделяют наследственную предрасположенность. Однако наследуется не само заболевание, а имеется ряд генетических факторов, способствующих возникновению ЯБ. Реализуется наследственная предрасположенность при неблагоприятных воздействиях, таких как психоэмоциональный стресс, грубые погрешности в питании, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем, избыточное потребление кофе), неконтролируемый прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Безусловно, к ведущим факторам риска следует отнести и *H. pylori,* так как доказано, что в 88-100% случаев ЯБ ассоциирована с хеликобактерной инфекцией.

Решающим патогенетическим звеном ЯБ считается дисбаланс между факторами "агрессии" и факторами "защиты" слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также согласованным взаимодействием нейроэндокринной системы, поддерживающей равновесие между ними (рис. 4-5).

Рис. 4. Роль агрессивных и защитных факторов в развитии язвенной болезни (по Е.С. Рыссу, Ю.И. Фишзон-Рыссу, 1995)

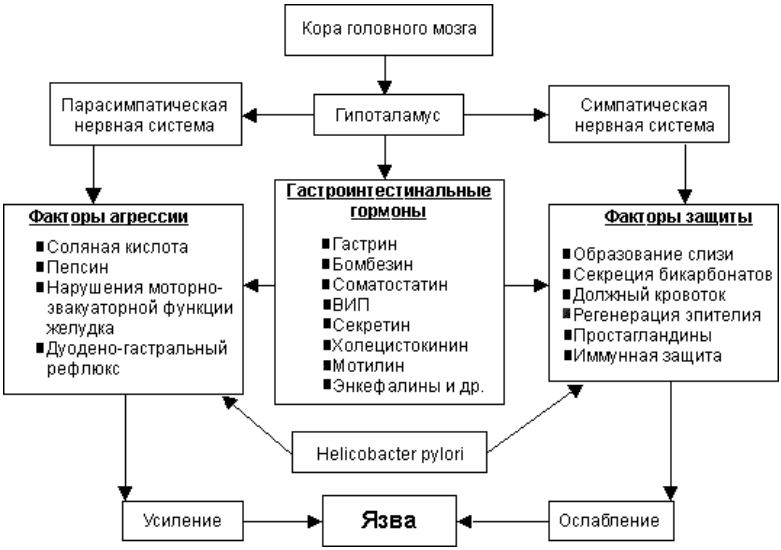


Рис. 5. Основные патогенетические механизмы язвообразования

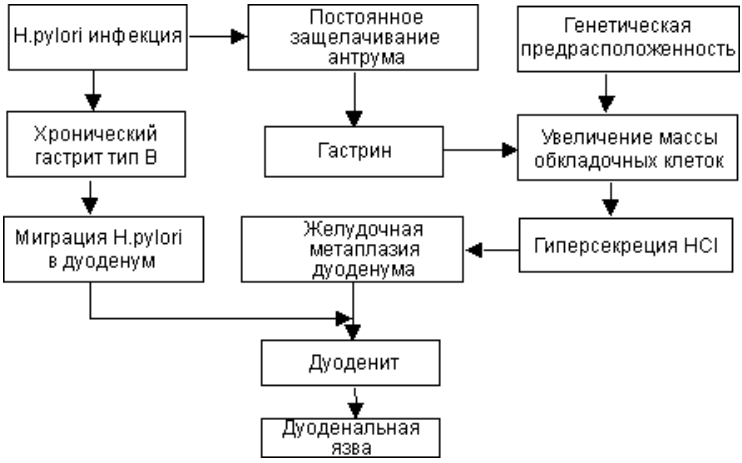


Рис. 6. Значение хеликобактерной инфекции в патогенезе язвенной болезни

ФАКТОРЫ РИСКА

1. Длительные нервно-эмоциональные стрессы
2. Нарушения ритма и характера питания
3. Алкоголь, курение
4. Химикаты, аллергия
5. Наличие хронических болезней желудка и двенадцатиперстной кишки
6. Генетическая предрасположенность

- наличие 0 (I) группы крови, что увеличивает риск развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки на 35% по сравнению с лицами, имеющими другие группы крови;
- увеличенное количество обкладочных клеток в железах желудка и вследствие этого стойко высокий уровень соляной кислоты в желудочном соке;
- высокое содержание в сыворотке крови пепсиногенов I, II и так называемой «ульцерогенной» фракции пепсиногена в желудочном содержимом;
- генетически обусловленный дефицит в желудочной слизи фукогликопротеинов – основных гастропротекторов;
- нарушение продукции секреторного иммуноглобулина А.

Факторы защиты.

Цитопротекция представляет собой защиту слизистой оболочки (СО) ивключает в себя ряд факторов: высокую репаративную активность слизистого аппарата, градиент pH слизи (в просвете желудка – 2,0-3,0 и на поверхности, обращенной к эпителиоцитам 7,0) за счет продукции и выделения бикарбонатов в желудке и 12-перстной кишке (примерно 3,2-10,8 мэкв/л; в 12-перстной кишке их продукция в 2-6 раз выше); отсутствие переваривания на фоне нормальной циркуляции крови.

Местные механизмы язвообразования формируются на фоне:

1. Снижения защитного слизистого барьера;
2. Нарушения муцинообразования;

3. Нарушения регенерации ямочного эпителия;
4. Нарушения кровотока;
5. Снижения локального синтеза простагландинов;
6. Замедления и нерегулярности эвакуации содержимого желудка и ДПК;
7. Длительного антрального стаза пищевого химуса;
8. Зияния привратника;
9. Дуоденогастрального рефлюкса – ДГР с регургитацией желчных кислот и лизолецитина.

Все это разрушает слизистый барьер и способствует ретродиффузии водородных ионов с образованием язвенного дефекта под воздействием агрессивности кислотно-пептического фактора.

Ульцерогенез есть результат несоответствия между факторами агрессии и факторами защиты слизистой оболочки.

История возникновения теории ульцерогенеза, связанного с *H. pylori.*

В июне 1983 г. журнал «The Lancet» опубликовал краткое содержание исследований Б. Маршалла и Р. Уоррена в виде «письма редактору», которое заинтересовало многих специалистов, как в области гастроэнтерологии, так и микробиологии. В публикации сообщалось об обнаружении в биоптате слизистой оболочки желудка больного с антральным гастритом микроорганизма, получившего название *Helicobacter pylori.*

После этого сразу несколько групп исследователей начали изучать влияние *H. pylori* на развитие патологии желудка и двенадцатиперстной кишки. В дальнейшем удалось выявить статистически достоверную корреляцию между плотностью бактериального обсеменения и степенью тяжести воспаления слизистой оболочки, были выявлены продуцируемые бактериями протеазы и цитотоксические вещества, изучен вызываемый ими местный и системный иммунный ответ (Steiniger et al. , Stotle et al. , 1989). По данным клинических исследований было установлено, что эрадикация бактерий сопровождается уменьшением

выраженности признаков гастрита и резким снижением частоты рецидивирования язвенной болезни (Lind T. et al. , 1996; Megraud F. et al. , 1999).

Результаты многочисленных исследований, проведенных на сегодняшний день в разных странах мира, свидетельствуют, что *H. pylori* является причиной 100% случаев развития хронического антрального гастрита, 95% – всех дуоденальных язв и почти 90% – доброкачественных нелекарственных язв желудка. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака отнесло *H. pylori* к канцерогенам I класса. Установлено, что инфекция вызывает атрофический гастрит и кишечную метаплазию, которая в свою очередь является наиболее документированным маркером вероятной карциномы желудка. Результаты проспективных исследований свидетельствуют, что у больных, инфицированных *H. pylori*, повышается риск возникновения рака желудка (Correa P. et al. , 2000). Кроме того, присутствие *H. pylori* стимулирует рост MALT-лимфом желудка (Neubauer A. et al. , 1997) и во многих случаях ассоциировано с развитием болезни Менетрие (Kawasaki M. et al. ,1997; Mones J. et al. , 2005).

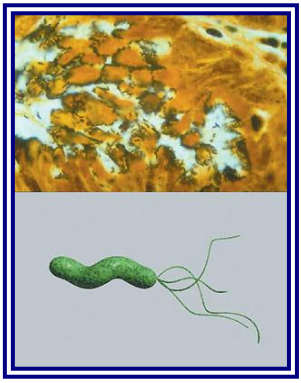


Рис.7. Гистологический препарат слизистой оболочки желудка больного гастритом и бактерия *Helicobacter pylori*.

По мнению Л. И. Аруина, главным фактором при хеликобактерной инфекции, приводящим к поражению ДПК с язвенным дефектом, дуоденитом или фундальным гастритом и раковым процессом, является генетическая особенность макроорганизма, в том числе определяющая уровень секреции соляной кислоты в желудке. Если уровень секреции соляной кислоты низкий, *H. pylori* может колонизировать любой отдел желудка. При сохранной (повышенной) кислотности единственным местом, где может паразитировать микроорганизм, является антральный отдел желудка и участки желудочной метаплазии в ДПК. Известно также, что и сам *H. pylori* способен стимулировать желудочную секрецию с обратным развитием гиперсекреции после адекватной эрадикационной терапии. Одним из механизмов, приводящих к гиперсекреции соляной кислоты, является опосредованная воспалением гиперплазия G-клеток с последующей гипергастринемией и уменьшением плотности D-клеток. Продолжительная гипергастринемия ведет к гиперплазии ECL-клеток, увеличению выработки гистамина и последующей стойкой гиперхлоргидрии – непосредственной причине образования язвы. Кроме того, *H. pylori* ингибирует секрецию бикарбонатов слизистой оболочки проксимального отдела ДПК, в результате чего снижается нейтрализация кислого содержимого в дуоденальном просвете, что еще больше усиливает пептическое повреждение слизистой оболочки ДПК и распространенность желудочной метаплазии.

Наиболее достоверное объяснение связи между *H. pylori* и дуоденальным воспалительно-деструктивным процессом заключается в том, что желудочные слизеобразующие клетки, так необходимые данной бактерии для эпителиальной колонизации, присутствуют и в очагах желудочной метаплазии в ДПК. Успешная колонизация *H. pylori* участков желудочной метаплазии в ДПК ведет к повреждению слизистой оболочки и ее воспалению, а язвообразование происходит в связи с нарастающим

ослаблением защитных свойств слизистой оболочки в отношении кислотно-пептического воздействия.

КЛИНИКА

Клиника включает в себя ряд наиболее типичных синдромов:

1. Болевой синдром представлен субъективными проявлениями и синдромом "локальной" болезненности. Боль при язвенных поражениях (язвенная болезнь и симптоматические язвы) обусловлена:

– раздражением язвенного дефекта
– воспалительными явлениями в области язвы
– региональным спазмом гладкой мускулатуры
– явлениями перигастрита, перидуоденита
– раздражением нервных окончаний.

Язвенную болезнь от симптоматических язв отличает сезонность, цикличность течения заболевания, укладывающиеся в понятие "язвенного анамнеза". При симптоматических язвах клинически просматривается связь болевых проявлений с обострением основного заболевания либо с наличием провоцирующего фактора. И при язвенной болезни, и при симптоматических язвах болевые ощущения обусловлены зависимостью от локализации язвенного дефекта, имеют четкую связь с приемом пищи и временем суток. Боли, возникающие вслед за приемом пищи, носят название "ранних" болей. Они появляются либо сразу, либо через 10-15-30 минут – 1 час и патогномоничны для поражений проксимальных отделов желудка. Боли, возникающие через 1,5-2-3 часа, носят название "поздних" болей и наиболее характерны для поражений антрального отдела желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки и постбульбарных зон. Если подобные ощущения возникают ночью, то такие боли называются "ночными". Боли, возникающие на голодный желудок, носят название "голодных". Болевые ощущения носят различный характер – от "ноющих" до тупых, жгучих, схваткообразных, "режущих" и т. д. , как правило, имеют нарастающий характер и порой заставляют больного принять вынужденное положение.

Дифференциально-диагностическим признаком язвенных болей является их полное купирование после приема антацидов. Рвота также нивелирует или значительно облегчает болевой синдром.

Язвы кардиального отдела желудка – боль локализуется под мечевидным отростком грудины в пилородуоденальной зоне. Прием пищи "ранние" боли, возникающие сразу или в течение первых 15–30 минут после еды длятся недолго хорошее самочувствие.

Язвы средней и нижней трети тела желудка – боль локализуется в эпигастрии и в пилородуоденальной зоне. Прием пищи в течение 30 минут – 1 часа хорошее самочувствие нарастающие боли, длящиеся 1–1,5 часа (до полной эвакуации пищи из желудка) хорошее самочувствие.

Язвы пилорического отдела желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки, постбульбарных отделов – боль локализуется в области привратника, в правом подреберье и нередко иррадиирует в правую половину грудной клетки, под лопатку справа. Характерны "голодные" боли прием пищи в течение 1,5–2 часов хорошее самочувствие (до полной эвакуации пищи из желудка) "поздние" боли.

Иррадиация болей – при различных локализациях язвенного дефекта имеет свои особенности:

– медиагастральные язвы (тело, дно желудка) : боли иррадиируют слева от срединной линии тела в левое и, реже, в правое подреберье,

– язвы кардиального и субкардиального отделов иногда проявляются болью за грудиной или слева от нее,

– постбульбарные (внелуковичные) язвы нередко сопровождаются болевыми ощущениями в спине или в правой подлопаточной области.

Типичным для язвенной болезни является ***периодичность*** возникновения или усиление болевых ощущений, особенно на ранних этапах заболевания. Обострения носят ***сезонный*** характер – как правило, в весенний и осенний периоды.

2. К **диспепсическим** проявлениям относятся изжога (ощущение жжения в эпигастральной области и за грудиной), нередко предшествующая появлению болей, либо сочетающаяся с ними и сохраняющая ту же ритмичность в возникновении и исчезновении ("поздняя", "голодная", "ранняя", "ночная"); отрыжка кислым, нередко сочетающаяся с саливацией и срыгиванием, купирующиеся приемом пищи, молока, соды и антацидов, появляющимися на голодный желудок и в ночное время. Больным свойственно повышение аппетита (более как компенсаторный момент для нивелирования боли и изжоги). При присоединении воспалительных явлений в близлежащих органах появляются признаки их поражений – панкреатита, холецистита, гепатита (неспецифического реактивного) и т. д. Для язвенной болезни патогномоничны тошнота на высоте болей или на голодный желудок и рвота, приносящая облегчение (вследствие уменьшения агрессии кислотно-пептического фактора). Наиболее характерным является наличие дискинезии кишечника по гипомоторному, гипотоническому типу – особенно у больных с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке имеет место склонность к запорам.

3. Синдром ацидизма – изжога, отрыжка кислым, особенно на высоте болей.

4. Кишечная дискинезия представлена склонностью к запорам.

5. Астеновегетативная симптоматика очень характерна для язвенной болезни. Больные раздражительны, вспыльчивы, эмоционально лабильны. У них часто нарушен сон, повышен аппетит. Нередко нервно-эмоциональные перегрузки и стрессовые ситуации способствуют обострениям заболевания.

Осложнения ЯБ

Осложнения язвенной болезни подразделяются на традиционные и нетрадиционные.

К 1-ой группе относятся: кровотечение, перфорация, пенетрация, малигнизация, перивисцериты (перигастрит,

перидуоденит) и стеноз органа (компенсированный, декомпенсированный).

Ко 2-ой группе:

– часто- и непрерывно рецидивирующий тип течения;

– внелуковичная локализация дуоденальной язвы, часто осложняемая кровотечениями, стенозом бульбодуоденального перехода и при локализации язв в парафатеральной зоне - механической желтухой;

– рецидивирующий эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит, нередко с исходом в стенозирование кардиальной части пищевода.

Кровотечение является наиболее частым осложнением язвенной болезни. Различают скрытые и явные кровотечения. В клинической картине имеют место синдромы: внезапного начала, признаков сосудистой недостаточности, желудочно-кишечного кровотечения и острой постгеморрагической железодефицитной анемии. Самым важным является установление источника кровотечения и степени кровопотери. Нередко на высоте кровотечения у больных прекращается боль в области язвы (симптом Бруннера). Клинически кровотечение проявляется кровавой рвотой (рвотные массы приобретают цвет "кофе с молоком"), черным дегтеобразным стулом (меленой), нередко жидким. Необходима оценка степени кровопотери: существует индекс Альговера = пульс/систолическое АД, в норме = 0,5 (60/120 = 0,5). При увеличении индекса до 1 объем кровопотери равен примерно 20%, при увеличении до 1,5 = 30%, при 2,0 = 50%. При массивных кровопотерях развивается коллапс или гиповолемический шок. Нередки присоединение признаков острой почечной и печеночной недостаточности.

Перфорация встречается примерно в 5–20% случаев и требует немедленного оперативного вмешательства. Клиника перфорации представлена острой "кинжальной" болью в эпигастральной области, напряжением мышц передней брюшной стенки, признаками пневмоперитонеума – отсутствием печеночной тупости перкуторно, серповидной

полоской воздуха под диафрагмой рентгенологически и в последующие сутки – перитонитом и резким ухудшением самочувствия больного.

Пенетрация – распространение язвы за пределы стенки желудка или 12-перстной кишки в окружающие ткани и органы. Диагностируется по изменению клиники – изменению характера болей, диспепсических расстройств, появлению поносов, сухости во рту, механической желтухи, повышения температуры тела до субфебрильной и т. д. Болевой синдром изменяет свой суточный ритм, больному перестают помогать антациды.

Стеноз осложняет течение язвенной болезни в 6–15% случаев. Наиболее часто встречается стеноз привратника и постбульбарного отдела. Выделяют функциональный и органический стенозы. Для стеноза характерно нарушение эвакуаторной деятельности желудка и 12-перстной кишки. При компенсированном стенозе общее состояние больных не меняется, но нередко они отмечают чувство тяжести в эпигастрии после приема пищи, отрыжку кислым, рвоту, приносящую облегчение. Субкомпенсированный стеноз проявляется выраженной интенсивной болью в подложечной области, чувством распирания живота после приема небольшого количества пищи, отрыжкой тухлым, обильной рвотой, приносящей облегчение, наличием в рвотных массах пищи, съеденной накануне. Учащение рвоты приводит к развитию прогрессирующего истощения и обезвоживанию больного, что свидетельствует о декомпенсации стенозирования. В отличие от органического, клиническая картина функционального стеноза менее выражена, и его признаки исчезают в фазу ремиссии.

Малигнизация. Малигнизации подвергаются только язвы желудка, малигнизация язвы ДПК – казуистика. Согласно современным данным, частота малигнизации язвы желудка не превышает 2%. Установить малигнизацию желудка можно на основании следующих признаков:

- боль в подложечной области становится постоянной, иррадиирует в спину, особенно интенсивной боль бывает ночью;
- исчезает симптом локальности боли при пальпации, боль в эпигастрии становится диффузной;
- отмечается прогрессирующее падение массы тела больного;
- исчезает аппетит;
- появляется немотивированная нарастающая слабость;
- характерны прогрессирующая анемия, постоянно положительная реакция Грегерсена;
- стойкое снижение кислотности желудочного сока;
- стойкое увеличение СОЭ;
- при ЭГДФС появляются характерные признаки «злокачественной язвы». Такие язвы чаще имеют неправильную форму, неровные, нечеткие, бугристые края. Характерны диффузная инфильтрация и деформация стенки желудка в зоне язвы. Для окончательного суждения о характере язвы необходимо производить прицельную биопсию из краев и дна язвы в нескольких участках с последующим гистологическим и цитологическим исследованием материала;
- при рентгеноскопии желудка выявляются признаки малигнизации язвы: широкий вход в язвенный кратер, атипичный рельеф слизистой вокруг «ниши», исчезновение складок и перистальтики в пораженном сегменте, вал инфильтрации вокруг язвы превышает диаметр кратера язвы, симптом погруженной ниши, появление дефекта наполнения.

Методы диагностики язвенной болезни
Инструментальные методы

Одним из методов диагностики ЯБ является **рентгенологическое исследование**, которое основывается на прямых (морфологических) и косвенных (функциональных) признаках. К прямым признакам относят: симптом ниши, язвенный вал и рубцово-язвенную деформацию стенки

желудка и двенадцатиперстной кишки (конвергенция складок слизистой оболочки, звездчатый рубец, двуполостной желудок в виде улитки или песочных часов). К дополнительным признакам язвенной болезни относят симптом Де'Кервена – симптом указательного пальца (втяжение слизистой оболочки на противоположной от язвы стороне), отсутствие фазы формирования луковицы, пилороспазм, перигастрит, перидуоденит.

Основным инструментальным методом, позволяющим верифицировать диагноз язвенной болезни, является **эндоскопическое исследование.** Эндоскопическое исследование является наиболее достоверным и надежным методом, позволяющим подтвердить или отвергнуть диагноз язвенной болезни, установить локализацию язвы, ее форму, размер и осуществлять контроль над заживлением или рубцеванием язвы, оценить эффект лечения.

Эндоскопическую картину язвенной болезни определяют язвенный или эрозивный дефект и воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. В некоторых случаях в сочетании с данными клинического и лабораторного исследования при наличии эндоскопически установленного антропилородуоденита, выраженного бульбита, в том числе эрозивного, можно поставить диагноз хронического первичного гастродуоденита (предъязвенного состояния), который является, по современным представлениям, предболезныо, а у части больных – начальной доязвенной стадией язвенной болезни.

При проведении эндоскопии различают несколько стадий течения язвенной болезни: стадия обострения – характеризуется наличием язв – дефектов СО, чаще округлой и реже полигональной формы. Края язвы четко очерченные, высокие, ровные с обрывистыми склонами язвенного кратера. Вокруг язвы СО имеет вид "приподнятого валика" с отеком и гиперемией. Глубина язв различна, дно покрыто налетом (стадии "красного", "белого" рубца), при кровотечении – с геморрагическим характером. Вне

обострения на месте язвенного дефекта остаются звездчатые рубцы.

Таким образом, можно выделить стадии эндоскопического обострения:

- I стадия – язва контактно кровоточит;
- II стадия – дно язвы покрыто фибрином, язва готовится к заживлению;
- III стадия – наблюдается эпителизация язвы;
- IV стадия – «розового рубца» с остаточными воспалительными изменениями слизистой оболочки вокруг язвы;
- V стадия – «белого рубца», воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки, как правило, отсутствуют.

Методы интрагастральной pH-метрии

В настоящее время редко применяются исследования с забором желудочного сока толстым зондом и вычислением в нем показателей кислотности желудочного сока. Эти данные используются в основном для научных исследований с целью изучения метаболических процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

При исследовании кислотообразования в желудке существенное значение имеет внутрижелудочная pH-метрия, позволяющая наиболее точно изучать кислотность, особенно в условиях гипосекреции и гипоацидности, когда аспирация желудочного содержимого весьма затруднена.

pH-метрия– определение pH содержимого различных отделов желудка, пищевода и двенадцатиперстной кишки с помощью измерения электродвижущей силы, образуемой H^+, осуществляемой посредством одно- и многоканального зонда или радиокапсулы.

Кислотообразующая функция желудка считается нормальной, если в течение часового исследования в базальной фазе секреции pH в теле желудка составляет 1,6-2, в стимулированной – 1,2-2. При усилении кислотной продукции pH составляет соответственно 1,5 и менее и 1,2 и менее. При pH 2,1-5,9 базального секрета и при pH 2,1-3

стимулированного секрета говорят о гипоацидности, при pH 6 и 5 – об анацидности. О кислотонейтрализующей функции желудка судят по pH в антральном отделе желудка, в котором у здоровых pH в 5-10 раз выше, чем в теле желудка.

Одномоментное исследование pH-метрии в теле желудка уступило место использованию кислотоанализаторов с тонким зондом, который может вводиться интраназально, и возможности компьютерной регистрации изменения каждые 8-16 с, а не каждый час с последующим вычислением колебаний среднесуточного и средненочного pH в теле желудка.

В настоящее время используют круглосуточное мониторирование в теле желудка в базальных условиях для индивидуального подбора дозы антисекреторных препаратов (H_2-блокаторы гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы) : среднесуточный pH на ингибиторах кислотообразования должен быть выше 4. Целесообразно также вычислять средний показатель pH в ночное время.

В настоящее время оправдал себя способ топографической, трансэндоскопической интрагастральной pH-метрии. Этот метод совмещает в себе одновременно два исследования: эзофагогастродуоденоскопию и интрагастральную pH-метрию.

Диагностика хеликобактерной инфекции

К ***инвазивным*** методам диагностики хеликобактерной инфекции относятся бактериологические, гистологические, цитологические методы и быстрый уреазный тест (CLO-тест). По данным A. E. Mohamed et al. (1994), применение гистоморфологического метода диагностики дает больший процент идентификации хеликобактерной инфекции при язвенной болезни и неязвенной диспепсии, чем уреазный тест или метод выращивания культуры на средах.

Гистологический метод. Прямая гистологическая визуализация *H. pylori* после серий биопсийных срезов (по Гимзе, гематоксилин и эозином) является золотым стандартом диагностики *H. pylori*. Преимущество данного

метода – широкая доступность, удобство хранения и транспортировки, возможность оценки в любое время, любым специалистом, который при необходимости может провести ретроспективный анализ. Гистологический метод позволяет также параллельно провести морфологическую оценку поврежденной слизистой оболочки, установить степень обсемененности материала *H. pylori*. Основным недостатком метода является необходимость наличия гистологической лаборатории и определенные трудности, связанные с интерпретацией и оформлением результатов.

Быстрый уреазный тест. Наиболее широко используемая модификация – так называемый CLO-тест, при котором биоптат помещают в агар, содержащий мочевину и индикатор pH. Гидролиз мочевины под воздействием хеликобактерной уреазы приводит к увеличению pH агара и вызывает изменения окраски в течение от 5-20 мин до 24 ч. Преимуществом данного метода является быстрота получения предварительного результата непосредственно в эндоскопическом кабинете. Этот метод прост в выполнении, но бывает положительным при наличии активной инфекции. Принцип метода – образовавшийся благодаря уреазной активности аммиак вызывает сдвиг pH среды в щелочную сторону, что обусловливает окраску индикатора (фенилрота).

Бактериологический метод. Культивирование бактерий *H. pylori* является очень сложной и дорогостоящей задачей, требующей специального лабораторного оборудования, строжайшего соблюдения всех правил забора, транспортировки, подбора специальных сред и инкубационного окружения и поэтому практически не выполним в настоящее время в большинстве практических медицинских учреждений. Однако этот метод является незаменимым при определении чувствительности *H. pylori* к антибиотикам и другим антибактериальным препаратам, особенно в случаях резистентности к проводимой терапии.

Цитологический метод. С целью диагностики *H. pylori* готовят мазки-отпечатки биоптатов слизистой

оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, окрашивают по Гимзе. При световой микроскопии с увеличением в 900 раз исследуется под иммерсией по 9 полей зрения в каждом препарате. При обнаружении *H. pylori*, которые имеют характерный вид, проводится количественный подсчет микробных тел по методике Л. И. Аруина (1991) и определяется степень обсеменения. Наличие в препарате до 20 микробных тел соответствует низкой степени обсеменения (+), от 20 до 50 – умеренной (++), свыше 50 – высокой (+++). Специфичность и чувствительность цитологического метода 89-97%. Главные достоинства метода – высокая чувствительность и специфичность, возможность быстро получать результаты (методика занимает до 3 ч). Методика позволяет определять степень инфицирования слизистой оболочки и позволяет в динамике контролировать качество лечения антибактериальными препаратами.

Неинвазивными методами диагностики хеликобактерной инфекции является серологический метод и дыхательный тест с мочевиной.

Серологический метод. Поскольку колонизация *H. pylori* вызывает системный иммунный ответ в сыворотке инфицированных появляются антитела классов иммуноглобулинов G и A, направленные против разных бактериальных антигенов. Определение противохеликобактерных антител сыворотки крови серологическим методом является самым простым, наименее дорогим и наиболее доступным методом, часто использующимся для первичного скрининга. Недостатком этого метода является то, что даже при успешной медикаментозной эрадикации уровень антител, хотя и падает, качественная серологическая реакция остается положительной в течение 1,5 года, поэтому для оценки эффективности лечения или диагностики хеликобактерной инфекции эта реакция непригодна.

Методика определения антигена H. Pylori в кале с помощью иммуноферментного анализа была предложена в

1998 году, может применяться как для диагностики, так и для контроля эффективности лечения. Согласно Второму Маастрихтскому консенсусу по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, метод отмечен как рекомендуемый.

Дыхательный тест с мочевиной. Данный метод в настоящее время является более чувствительным и легко выполнимым. Принцип метода основан на том, что после перорального приема раствора мочевины, меченой ^{13}C или ^{14}C, уреаза *H. pylori* метаболизирует меченую мочевину и высвобождает меченый углекислый газ, который определяется в выдыхаемом воздухе в течение 10-30 мин. В отличие от серологических анализов дыхательный тест положителен только при наличии текущей инфекции *H. pylori*. Однако в случаях, если исследования проводить во время или сразу после лечения антибиотиками, препаратами висмута или блокаторами протонной помпы, можно получить ложноотрицательные результаты. Поэтому, чтобы избежать ошибок при использовании дыхательного теста для подтверждения эрадикации *H. pylori* это контрольное исследование должно проводиться не ранее чем через 4 нед. после окончания эрадикации.

В последнее время в клинической практике также находит применение модификация дыхательного теста с использованием индикаторных тест-трубок «Хелик – тест», (производства АМА С. Петербург). По данным различных исследователей, чувствительность метода составляет 95% и специфичность теста к НР - 90%.

Метод определения ДНК H. pylori *(в слизистой оболочке желудка, слюне и т. д.)* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), является самым точным на сегодняшний день методом диагностики инфекции *H. pylori*, особенно в тех случаях, когда бактерии приобретают кокковидную форму (после курса антибактериального лечения) и когда другие методы диагностики дают ложноотрицательные результаты.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Основные:

I. Язвенный анамнез, включающий в себя:

– сезонность,

– цикличность,

– характерную триаду Троицкого – наличие "светлых" промежутков (т. е. безболевых) в течение суток (связь болевых ощущений с приемом пищи), в течение года (обострения весной и осенью), в течение жизни (периоды ремиссии до 2 - 3 и более лет).

Язвенная болезнь, в отличие от симптоматических язв, должна быть зарегистрирована при отсутствии другого заболевания, приведшего к образованию дефекта слизистой оболочки, при регистрации не менее 3-х обострений, подтвержденных ЭГДФС.

II. Данные ЭГДФС – наличие язвенного дефекта слизистой оболочки и воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

III. Рентгенологические "прямые" признаки – наличие "ниши", дефекта в области изъязвления, дефекта наполнения рубцового характера, регионарного "втяжения", или симптома "указующего перста", конвергенции складок на контуре вокруг ниши.

Дополнительные:

I. Симптомы локальной болезненности – в основном, симптом Менделя, а также пальпаторная болезненность в области язвенного дефекта.

II. Изменения перистальтики и тонуса органа (гипо-, гипертонус).

III. Увеличение базальной и стимулированной секреции.

IV. Дополнительные рентгенологические признаки.

V. Повышение уровня гастрина в сыворотке крови.

VI. Положительные пробы на хеликобактерную инфекцию.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Учитывая обилие клинических вариантов ЯБ и обилие различных ее проявлений, необходимо проведение дифференциального диагноза с целью исключения, как

симптоматических язв, так и других сходных по признакам заболеваний. Предложено выделять симптомокомплексы "правоподреберных болей", "загрудинных болей", "болей в спине", "кишечной диспепсии" в сочетании с болями или без них", "болей вокруг пупка" в сочетании с диспепсией или без таковой.

"Правоподреберные боли" требуют обязательного проведения УЗИ, биохимических тестов, ФГДС и колоноскопии для исключения заболеваний пищеварительного тракта.

"Загрудинные боли", в том числе боли за мечевидным отростком, требуют проведения ЭКГ, ЭХО КГ, эзофагоскопии, рентгенологического исследования и т. д. для исключения ИБС (стенокардии), эзофагита, патологии плевры и бронхов, диафрагмы, перикардита и т. д.

"Боли в спине" имеют место при язвенной болезни с локализацией язвы на задней стенке желудка, задней стенке луковицы 12-перстной кишки; при хроническом панкреатите (с преимущественным поражением тела или хвоста), при патологии забрюшиннорасположенных органов – почек, аорты (аневризма, расслаивающаяся гематома), онкологической патологии (лимфома, саркома, лимфогранулематоз, опухолевые ретикулезы), патологии позвоночника (метаболически-дистрофическая или метастатическая с корешковым синдромом), требующие соответствующих обследований.

При симптомокомплексе "кишечной диспепсии" в сочетании с болями или без них требуется исключение язвенной болезни с высоко расположенными язвами желудка, антрального отдела, луковицы 12-перстной кишки, хронического колита, хронического холецистита с синдромом "раздраженной толстой кишки", хронического панкреатита.

"Боли вокруг пупка" с явлениями диспепсии или без таковой имеют место при язвенной болезни с локализацией в желудке – в пилороантральном отделе, при внелуковичных язвах 12-перстной кишки и требуют исключения

хронического еюнита, хронического колита, другой патологии кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).

Гастринома, происходящая из островковой зоны поджелудочной железы. При данном заболевании происходит выработка клетками опухоли вещества гастрина, вызывающего изъязвление слизистой оболочки с развитием синдрома Золлингера-Элиссона, характеризующегося:
– непрерывным течением язвенного процесса в желудке,
– отсутствием рубцевания язвенного дефекта,
– патологически высокой желудочной секрецией,
– частыми желудочно-кишечными кровотечениями,
– поносами и диареей (т. к. очень кислое содержимое желудка нейтрализуется содержимым 12-перстной кишки) на фоне высокой кислотности желудочного сока.

ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Терапия выбора язвенной болезни – это эрадикация инфекции H. pylori, которая позволяет добиться успешного заживления язвы, предотвратить рецидивы заболевания, избежать развития осложнений. Современные подходы к диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, отвечающие требованиям доказательной медицины, отражены в международных (Маастрихтские соглашения-1-3, соответственно 1996, 2000 и 2005 гг.) итоговых документах конференций, проходивших в г. Маастрихт.

"Революция", совершенная открытием *H. pylori*, в традиционном понимании этиопатогенеза ЯБ и других хеликобактер-ассоциированных кислотозависимых заболеваний ЖКТ, коренным образом изменила традиционные подходы к лечению заболевания, выведя на первый план антибиотикотерапию. При этом арсенал антисекреторных средств (H_2-блокаторы гистамина, ингибиторы протонной помпы) сохранен как существенная, базисная, составляющая комплексной эрадикационной (направленной на уничтожение *H. pylori*) терапии, так как именно они, в значительной мере снижая кислотность

желудка, существенно уменьшают количество *H. pylori*, находящихся в стационарной фазе, и увеличивают пропорцию делящихся микроорганизмов, делая их уязвимыми перед антибиотиками.

В 1990 г. W. Burget и соавт. опубликовали данные мета-анализа 300 работ, в котором установили корреляцию между эффективностью противоязвенных препаратов и продолжительностью поддержания повышенного pH в желудке, достигаемой при их применении. Авторы пришли к заключению, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются в 100% случаев, если в течение суток удается поддерживать уровень внутрижелудочного pH>3 около 18 часов. Поэтому перечень противоязвенных лекарственных средств, применяемых при лечении обострений заболевания для купирования клинических симптомов и достижения рубцевания язвенного дефекта, сократился и в настоящее время и включает 4 группы препаратов: антациды, селективные холинолитики, блокаторы H_2-рецепторов гистамина, ингибиторы протонного насоса. Отдельную "нишу" заняли цитопротекторы, препараты висмута, антибиотики и некоторые другие лекарственные средства, для применения которых сформулированы специальные показания.

17-18 марта 2005 г. во Флоренции ведущими мировыми экспертами обсуждался проект III Маастрихтского соглашения по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*. Предпочтительными методами для скрининговой диагностики были признаны малонивазивные тесты – иммуноферментный анализ в кале и слюне. Терапия первой линии, утвержденная еще первым и вторым Маастрихтскими соглашениями, не претерпела существенных изменений, однако было определено, что кларитромицин и метронидазол могут быть назначены только с учетом данных о чувствительности инфекции к этим антибиотикам в конкретном регионе (резистентность не более 10% и 40% соответственно). При наличии высокой устойчивости *H. pylori* к указанным антибиотикам сразу приступают к

терапии второй линии, состав которой остался прежним, за исключением увеличения дозы метронидазола до 1500 мг/сут.

В схемы второй линии введена также тройная терапия, включающая ИПП в стандартной дозе, амоксициллин 2000 мг/сут в комбинации с тетрациклином (2000 мг/сут) или фуразолидоном (400 мг/сут). Сроки лечения рекомендовано пролонгировать до 14 дней. Контроль эрадикации целесообразно осуществлять при помощи уреазного дыхательного теста, а в случае ограниченной его доступности – с применением иммуноферментного анализа H. pylori в кале.

Идеальной целью для эрадикационной терапии считается показатель 90%–ной элиминации инфекции. Однако в повседневной медицинской практике процент эрадикации *H. pylori* оказывается ниже. Реальные результаты антихеликобактерной терапии с более низким процентом эрадикации инфекции в практическом здравоохранении по сравнению с хорошо контролируемыми клиническими испытаниями и стали основанием для предложенной в Маастрихте двухступенчатой тактики с учетом возможной неудачи первого курса лечения.

Причиной неудачи ожидаемой эрадикации *H. pylori*– это несоблюдение больным предписанной схемы лечения и резистентность штаммов *H. pylori* к используемым антибиотикам. Тройная терапия на основе ингибиторов протонной помпы, рекомендованная Вторым Маастрихтским соглашением, является лечением, которое относительно легко переносят больные (серьезные побочные эффекты, которые требуют отмены препаратов, встречаются достаточно редко); кроме того, тройная терапия рассчитана на двукратный прием лекарств в течение дня, что облегчает ее "выполняемость".

Серьезное отрицательное влияние на результаты эрадикации *H. pylori* оказывает резистентность штаммов микроорганизма к антибиотикам. В последнее время, по статистике ведущих мировых исследовательских

лабораторий, возрастает число штаммов, резистентных к производным нитроимидазола. Рост штаммов, резистентных к кларитромицину, и полирезистентных штаммов также имеет тенденцию к увеличению. Увеличение антибиотикорезистентности может сделать тактику выбора терапии второй линии очень острой проблемой. Проблема терапии второй линии в том, что после неудачной попытки первого эрадикационного курса, сформировывается вторичная резистентность микроорганизма или к метронидазолу, или к кларитромицину, в зависимости от применявшегося антибактериального агента.

В рекомендациях не отдается предпочтение какому-либо конкретному препарату из имеющихся на фармакологическом рынке, оставляя выбор за практикующим врачом. Однако схемы эрадикационной терапии являются стандартными в отношении как комбинации и суточных доз антибактериальных препаратов, так и двукратного применения ИПП.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В зависимости от механизма действия выделяют несколько групп лекарственных средств, применяемых при лечении больных ЯБ:

1. Антациды;
2. Антисекреторные средства;
3. Препараты местного защитного действия (цитопротекторы);
4. Препараты, воздействующие на нейрогуморальную регуляцию (психотропные средства, регуляторы моторно-эвакуаторной функции – прокинетики, гастроинтестинальные гормоны);
5. Антихеликобактерная терапия.

Антациды

В настоящее время антацидные препараты применяются как вспомогательные средства, принимаемые "по требованию", для самостоятельной коррекции больным

ряда диспепсических симптомов (симптоматическая терапия), возникающих, в том числе при проведении основного, базового антихеликобактерного лечения.

Препараты этой группы способствуют нейтрализации соляной кислоты, адсорбции пепсина, тормозят ретродиффузию водорастворимых ионов, купируют пилороспазм.

Традиционно в группе антацидных препаратов выделяют *всасывающиеся* (гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, окись магния) и *невсасывающиеся* антациды (гидроокись алюминия, фосфат алюминия, гидроокись магния, трисиликат магния).

В настоящее время при использовании термина "антациды" подразумеваются лишь невсасывающиеся антацидные препараты: Фосфалюгель,Маалокс, Алмагель, Алмацид и др. Важным преимуществом антацидов является то, что эти препараты – при их однократном приеме – купируют болевой синдром и диспепсические расстройства (например, изжогу) значительно быстрее, чем антисекреторные препараты (включая H_2-блокаторы и омепразол).

Термин "невсасывающиеся антациды" является в какой-то мере условным. Входящие в их состав алюминий и магний могут в минимальных количествах всасываться в кишечнике. Однако клинически значимое повышение уровня алюминия и магния в крови отмечается лишь у больных с выраженной почечной недостаточностью, которая является основным и, по-видимому, единственным серьезным противопоказанием для проведения длительной антацидной терапии, поскольку в таких случаях кумуляция алюминия может привести к энцефалопатии и остеомаляции. У больных с нормальной или умеренно сниженной функцией почек заметного повышения уровня алюминия в крови при лечении антацидами не происходит. При длительном приеме гидроокиси алюминия может снижаться всасывание фосфатов в кишечнике, что иногда сопровождается

возникновением гипофосфатемии. Указанное осложнение чаще возникает у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

В настоящее время в группе антацидов имеются так называемые альгинатсодержащие препараты, которые отличаются по своему механизму действия от обычных антацидов. В состав этих препаратов входит альгиновая кислота, представленная в виде натрия альгината. Натрия альгинат – природное вещество, натуральный полисахарид, выделенный из бурых водорослей (Laminaria hyperborea,Phaeophyceae).

Механизм действия альгинатов основан на образовании негустого, но вязкого геля под воздействием соляной кислоты желудка. Образование вязкого, пенистого слоя на поверхности содержимого желудка с почти нейтральным pH происходит в течение нескольких минут после поступления в желудок. Образовавшийся вязкий гель предохраняет слизистую оболочку желудка от дальнейшего воздействия соляной кислоты и пепсина, что проявляется в значительном ослаблении диспепсических и болевых ощущений. Одновременно гель адсорбирует желчные кислоты и лизолецитин, что уменьшает риск развития и прогрессирования антрального рефлюкс-гастрита и обеспечивает протекцию «щелочного» рефлюкса дуоденального и желудочного содержимого в пищевод.

Препараты

Фосфалюгель – содержит в 1 пакетике 8,8 г коллоидного фосфата алюминия, гель пектина и агар-агара. Назначают по 1-2 пакетика 4 раза в день через 1 час после еды и перед сном. Формы выпуска: гель в пакетиках по 16 г.

Маалокс – комбинация гидроокиси алюминия и гидроокиси магния в следующих количествах: в 1 таблетке – соответственно, 400 мг и 400 мг; в 100 мл суспензии во флаконе – 3,49 и 3,99 г; в 15 мл суспензии в пакетиках – 523,5 мг и 598,5 мг. Назначают по 1-2 таблетке (разжевывать или рассасывать во рту) или по 15 мл суспензии (1 пакетик или 1 столовая ложка) 4 раза в день

через 1 час после еды и на ночь. Формы выпуска: таблетки, суспензия во флаконах по 250 мл и пакетиках по 15 мл.

Алмагель– содержит в 5 мл суспензии 300 мг гидроокиси алюминия и 100 мг гидроокиси магния. В состав *Алмагеля А* дополнительно входят анестезин (100 мг на 5 мл суспензии) и сорбитол (800 мг). Назначают по 10-15 мл 4-6 раз в день. *Алмагель А* назначают только при болях, продолжительность его применения не должна превышать 3-4 дней. Формы выпуска: суспензия во флаконах по 170 и 200 мл.

Гевискон, Алмацид гель в состав которых входят алюминия и магния гидроокись, диметикон и натрия альгинат. Назначают по 1 чайной ложке 3 раза в день через 40 минут после приема пищи и на ночь.

Антисекреторные препараты

Занимают одно из основных мест в лечении язвенной болезни. К ним относятся периферические М-холинолитики, блокаторы H_2-рецепторов, ингибиторы протонной помпы.

Для достижения положительных результатов в лечении ЯБ необходимо, чтобы антисекреторные препараты, принимаемые пациентами, поддерживали уровень внутрижелудочного pH>3 около 18 часов. Из антисекреторных препаратов данному критерию соответствуют блокаторы H_2-рецепторов гистамина и ингибиторы протонного насоса.

Использование холинолитиков в силу их частых побочных эффектов, невозможности поддерживать уровень pH >3 в течение суток ограничивает их применение в терапии ЯБ.

БЛОКАТОРЫ H_2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

H_2-блокаторы, которые стали применяться в клинической практике с середины 70-х годов, в настоящее время относятся к числу наиболее распространенных противоязвенных препаратов. Известно несколько поколений этих лекарств. После **циметидина** были последовательно синтезированы **ранитидин, фамотидин,** а несколько позже – **низатидин** и **роксатидин**.

Фармакодинамика.

Главным эффектом H_2-блокаторов является антисекреторный: за счет конкурентного блокирования H_2-гистаминовых рецепторов в слизистой оболочке желудка они подавляют выработку соляной кислоты. Этим и обусловливается их противоязвенная активность.

Помимо угнетения секреции соляной кислоты H_2-блокаторы обладают и рядом других эффектов. Они подавляют базальную и стимулированную выработку пепсина, увеличивают продукцию желудочной слизи и бикарбонатов, усиливают синтез простагландинов в стенке желудка, улучшают микроциркуляцию в слизистой. В последние годы были показано, что H_2-блокаторы тормозят дегрануляцию тучных клеток, снижают содержание гистамина в периульцерозной зоне и увеличивают количество ДНК-синтезирующих эпителиальных клеток, стимулируя тем самым репаративные процессы.

При приеме внутрь H_2-блокаторы хорошо всасываются в проксимальных отделах тонкой кишки, достигая пиковых концентраций в крови через 30-60 минут. 15-летний опыт применения H_2-блокаторов убедительно доказал их высокую эффективность. После их внедрения в клиническую практику число оперативных вмешательств по поводу язвенной болезни во многих странах снизилось в 6-8 раз.

При применении H_2-блокаторов в течение 2-х недель боли в эпигастральной области и диспепсические расстройства исчезают у 56-58% больных с обострением язвы желудка и 12-перстной кишки. Через 4 недели лечения рубцевание дуоденальных язв достигается у 75-83% больных, через 6 недель – у 90-95% пациентов. Язвы желудка заживают несколько медленнее (как и при применении других препаратов) : частота их рубцевания через 6 недель – 60-65%, через 8 недель – 85-90%.

Сравнительные многоцентровые рандомизированные исследования показали, что эффективность двухкратного и однократного приема циметидина, ранитидина, фамотидина,

низатидина примерно одинакова. Сопоставляя между собой отдельные поколения H_2-блокаторов, следует отметить, что, хотя ранитидин и фамотидин превосходят циметидин по антисекреторной активности, убедительных доказательств их более высокой клинической эффективности не получено. Главным преимуществом последних является лучшая переносимость пациентами. Низатидин и роксатидин не имеют никаких особых преимуществ перед ранитидином и фамотидином и поэтому большого распространения не получили.

H_2-блокаторы используются для противорецидивной терапии, для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, а также "стрессовых" язв.

При длительном применении H_2-блокаторов (более 8 недель), особенно в высоких дозах, следует иметь в виду потенциальную возможность развития гипергастринемии с последующей гиперплазией энтерохромафинных клеток в слизистой желудка.

При резкой отмене H_2-блокаторов, особенно циметидина, возможно развитие "синдрома рикошета", сопровождающегося вторичными гиперсекреторными реакциями.

Дозировка и формы выпуска препаратов

Ранитидин (зантак, ранисан) применяется в лечебной дозе 150 мг 2 раза в день (утром и вечером) или 300 мг на ночь. Поддерживающая доза – 150 мг на ночь. При ХПН лечебную дозу снижают до 150 мг, поддерживающую – до 75 мг в сутки. При кровотечениях – внутримышечно или внутривенно по 50 мг каждые 6-8 часов. Выпускается в таблетках по 150 и 300 мг, ампулах по 50 мг/2 мл.

Фамотидин (**квамател**) назначается по 20 мг 2 раза в день или по 40 мг перед сном. Поддерживающая доза – 20 мг на ночь. При ХПН лечебную дозу уменьшают до 20 мг в день или увеличивают интервалы между приемами (до 36-

48 часов). Также имеется **инъекционная форма фамотидина – квамател,** который вводится внутривенно – по 20 мг каждые 12 часов (на 5-10 мл изотонического раствора хлорида натрия). Выпускается в таблетках по 20 и 40 мг, ампулах по 20 мг.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) занимают центральное место среди противоязвенных лекарственных средств. Это связано, во-первых, с тем, что по антисекреторной активности (а, следовательно – и по клинической эффективности) они значительно превосходят другие препараты. Во-вторых, ИПП создают благоприятную среду для антихеликобактерного действия антибактериальных средств, в связи с чем они включаются в качестве неотъемлемого компонента в большинство схем эрадикации *H. pylori*. Из препаратов этой группы в клинике в настоящее время используются **омепразол, рабепразол, пантопразол, лансопразол, эзомепразол.**

Фармакодинамика

Ингибирование протонного (кислотного) насоса достигается за счет угнетения $H^+K^{\pm}$-АТФазы париетальных клеток. Антисекреторный эффект в данном случае реализуется не посредством блокирования каких-либо рецепторов (H_2-гистаминовых, М-холинергических), участвующих в регуляции желудочной секреции, а путем прямого воздействия на синтез соляной кислоты. Функционирование кислотного насоса является заключительным этапом биохимических превращений внутри париетальной клетки, результатом которых является выработка соляной кислоты (рис. 8). Воздействуя на этот этап, ИПП вызывают максимальное торможение кислотообразования.

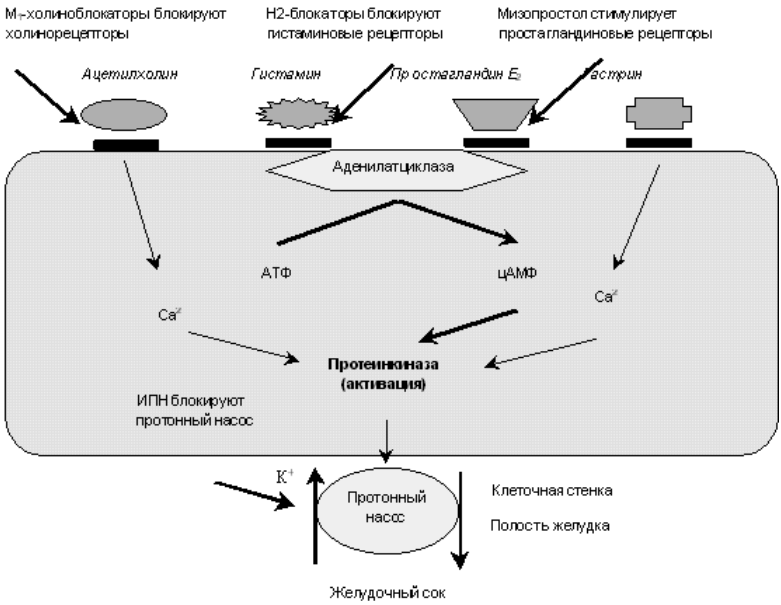


Рис. 8. Механизмы действия антисекреторных средств.

ИПП исходно не обладают биологической активностью. Но, являясь по химической природе слабыми основаниями, они накапливаются в секреторных канальцах париетальных клеток, где под влиянием соляной кислоты превращаются в производные, которые образуют ковалентные дисульфидные связи с цистеином $H^+K^{\pm}$-АТФазы, ингибируя данный фермент. Для восстановления секреции париетальная клетка вынуждена синтезировать новый белок фермента, на что требуется около 18 часов.

Высокая терапевтическая эффективность ИПП обусловлена их выраженной антисекреторной активностью, в 2-10 раз более высокой, чем у H_2-блокаторов. При приеме средней терапевтической дозы 1 раз в день (независимо от времени суток) желудочное кислотовыделение в течение суток подавляется на 80-98%, в то время как при приеме H_2-блокаторов – на 55-70%. По существу, ИПП являются в

настоящее время единственными препаратами, способными поддержать показатели интрагастрального pH на уровне выше 3 более 18 часов и удовлетворяющими, таким образом, требованиям, сформулированным Burget для идеальных противоязвенных средств.

ИПП не оказывают прямого влияния на выработку пепсина и желудочной слизи, но – в соответствии с законом "обратной связи" – повышают (в 1,6-4 раза) уровень гастрина в сыворотке, который достаточно быстро нормализуется после прекращения лечения.

При приеме внутрь ингибиторы протонного насоса, попадая в кислую среду желудочного сока, могут преждевременно превратиться в сульфенамиды, которые плохо всасываются в кишечнике. Поэтому они применяются в капсулах, устойчивых к действию желудочного сока. Биодоступность омепразола в такой лекарственной форме составляет около 75% у рабепразола, пантопразола – 67%, у лансопразола она вариабельна. Препараты довольно быстро метаболизируются в печени, экскретируются через почки (рабепразол, омепразол, пантопразол) и желудочно-кишечный тракт (лансопразол). Период полувыведения омепразола – 60 минут, пантопразола – 80-90 минут, лансопразола – 90-120 минут и у рабепразола 110 – 160 минут. При заболеваниях печени и почек эти величины существенно не изменяются.

Многоцентровые и мета-аналитические исследования подтвердили более высокую эффективность ИПП при лечении обострений язвенной болезни по сравнению с H_2-блокаторами. Так, в течение 2-х недель клиническая ремиссия (исчезновение болей и диспепсических расстройств), достигается у 72% больных с дуоденальными язвами и 66% – с язвами желудка. У 69% пациентов в эти же сроки рубцуется язвенный дефект 12-перстной кишки. Через 4 недели заживление дуоденальных язв наблюдается уже у 93-100% пациентов. Язвы желудка рубцуются через 4 и 8 недель, в среднем, у 73% и 91% больных, соответственно.

Ингибитор протонной помпы первого поколения – омепразол имеет сравнительно медленное фармакологическое действие, и может потребоваться даже несколько доз для достижения максимального эффекта подавления кислоты и облегчения симптомов заболевания. ИПП первого поколения также не обеспечивают 24-часовое подавление кислоты, и ночной прорыв кислотности может иметь место даже при двукратном приеме препарата. Омепразол проявляет у разных пациентов вариабельность в фармакокинетике и может иметь значительное взаимодействие с другими лекарствами. Время приема препарата и приема пищи может также оказывать влияние на фармакокинетику этих агентов, а также их способность ингибировать желудочную кислотную секрецию. Это связано с тем, что омепразол метаболизируется в печени с участием системы оксидаз смешанной функции в микросомах гепатоцитов и оказывает на эту систему, включая систему цитохрома P_{450} , прямое ингибирующее действие. Было показано, что ингибиция системы цитохрома P_{450} и B_5 оказывает тормозящее влияние не только на синтез белка в микросомах печени, но на продукцию основных факторов цитопротекции – муцинов в бокаловидных клетках в слизистой желудка даже в условиях снижения фактора агрессии на клетки слизистой желудка. В отличие от омепразола, рабепразол метаболизируется преимущественно неэнзиматическим путем, что значительно уменьшает вариабельность его действия и возможность нежелательных лекарственных взаимодействий. Отсутствие ингибирующего влияния на систему цитохромов P_{450} и B_5 исключает возможность подавления препаратом продукции муцинов клетками слизистой желудка и, таким образом, не препятствует консервативной стимуляции факторов цитопротекции.

Нежелательные реакции

Профиль безопасности ИПП при коротких (до 3-х месяцев) курсах терапии является очень высоким. Чаще всего при этом отмечаются головная боль (2-3%),

утомляемость (2%), головокружение (1%), диарея (2%), запоры (1% пациентов). В редких случаях – аллергические реакции в виде кожной сыпи или бронхоспазма. При внутривенном введении омепразола описаны единичные случаи нарушения зрения и слуха.

При длительном (особенно в течение нескольких лет) непрерывном приеме ИПП в высоких дозах (40 мг омепразола, 80 мг рабепразола, 80 мг пантопразола, 60 мг лансопразола) возникает гипергастринемия, прогрессируют явления атрофического гастрита, иногда – узелковая гиперплазия энтерохромафинных клеток слизистой желудка. Необходимость длительного приема таких доз имеется обычно лишь у больных с синдромом Золлингера-Эллисона и при тяжелом течении эрозивно-язвенного эзофагита.

Дозировка и формы выпуска препаратов

Омепразол (*Лосек, Омизак, Омегаст*) назначается обычно внутрь в дозе 20 мг 1 раз в день утром натощак. При труднорубцующихся язвах, а также при проведении антихеликобактерной терапии – по 20 мг 2 раза в день. При поддерживающей терапии доза уменьшается до 20 мг в день. Выпускается в капсулах по 20 мг.

Лансопразол (*Прогаст, Ланторол,Лоэнзар*) – внутрь по 30 мг 1 раз в день (утром или вечером). При антихеликобактерной терапии – по 30 мг 2 раза в день. Выпускается в капсулах по 15-30 мг.

Пантопразол *(Контролок, Нольпаза, Пантап)* – внутрь по 40 мг 1 раз в день перед завтраком. При антихеликобактерной терапии – 40 мг 2 раза в день. Внутривенно капельно 45,1 мг пантопразола натрия (соответствует 40 мг пантопразола) в изотоническом растворе хлорида натрия. Выпускается в капсулах по 40 мг, флаконах по 45,1 мг пантопразола натрия.

Рабепразол *(Париет, Зульбекс, Рабелок)* внутрь по 20 мг 2 раз в день перед завтраком. При антихеликобактерной терапии – 40 мг в день. Выпускается таблетках по 20 мг.

Эзомепразол *(Нексиум, Нео-зекст, Пумпинокс)* внутрь, доза составляет 20-40 мг 1 раз/сут. Длительность приема зависит от показаний, схемы лечения, эффективности. При антихеликобактерной терапии – 40 мг в день.

ЦИТОПРОТЕКТОРЫ

К цитопротекторам относят лекарственные препараты, повышающие защитные свойства слизистой оболочки желудка и ее устойчивость к действию различных ульцерогенных факторов (в первую очередь, НПВС). В эту группу входят синтетические аналоги простагландинов (**мизопростол**), **сукральфат** и препараты висмута. Однако противоязвенный эффект последних в настоящее время связывают, главным образом, с антихеликобактерной активностью, поэтому они рассматриваются в соответствующей главе.

Мизопростол (сайтотек) является синтетическим аналогом простагландина E_1. Препарат стимулирует выработку гликопротеинов желудочной слизи, улучшает кровоток в слизистой желудка, увеличивает секрецию бикарбонатов. Он обладает также довольно высокой антисекреторной активностью, дозозависимо подавляя базальную и стимулированную выработку соляной кислоты. Установлено, однако, что мизопростол проявляет противоязвенное действие в дозах, недостаточных для подавления кислотной секреции. Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 15 минут. При приеме с пищей, содержащей большое количество жиров, абсорбция замедляется. Деэстерифицируясь, превращается в мизопростоловую кислоту, которая затем подвергается метаболизму, свойственному простагландинам и жирным кислотам. Период полувыведения мизопростола – 30 минут. При ХПН пиковая концентрация в крови и период полувыведения несколько возрастают. Мизопростол достаточно эффективен при лечении обострений язвенной болезни: в течение 4 недель заживление происходит у 76-

85% больных с дуоденальными язвами, а через 8 недель – у 51-62% пациентов с язвами желудка.

Нежелательные реакции

Отмечаются диспепсические расстройства, схваткообразные боли в животе, кожные сыпи. Наиболее часто (у 11-33% больных) развивается диарея, обусловленная усилением перистальтики кишечника. Обычно она умеренно выражена и, как правило, проходит в течение нескольких дней.

Мизопростол повышает тонус миометрия, в результате чего могут появляться боли внизу живота и кровянистые выделения из влагалища. Поэтому его можно принимать, только начиная со 2-3 дня после менструации. Препарат противопоказан при беременности.

Дозировка и формы выпуска

Внутрь по 200 мкг 4 раза в день (3 раза в день после еды и на ночь). При выраженной ХПН доза снижается в 2 раза. Выпускается в таблетках по 200 мкг.

Сукральфат (*вентер, сукрамал, сукрафил*) является основной алюминиевой солью сульфата сахарозы. Нерастворим в воде и при пероральном приеме почти не всасывается в желудочно-кишечном тракте.

В кислой среде желудка диссоциирует на гидроокись алюминия и гидрогенсульфат сахарозы. Несмотря на образование гидроокиси алюминия, сукральфат обладает весьма слабой антацидной активностью, используя лишь 10% своих потенциальных кислотонейтрализующих свойств. Гидрогенсульфат сахарозы образует комплекс с некротическими массами в зоне язвенного дефекта, который сохраняется около 3 часов и создает барьер для действия соляной кислоты, пепсина и желчных кислот.

Повышает содержание простагландинов в слизистой желудка, увеличивает выработку желудочной слизи и бикарбонатов, улучшает кровоток в слизистой и ускоряет регенерацию эпителиальных клеток. Адсорбирует пепсин и снижает чувствительность париетальных клеток. Частота рубцевания язв желудка и 12-перстной кишки на фоне

приема сукральфата достигает 70-80%. Однако в настоящее время он используется не для курсовой терапии обострений язвенной болезни, где он уступил место более мощным антисекреторным препаратам, а, главным образом, для профилактики и лечения гастродуоденальных язв, вызванных приемом ульцерогенных лекарственных средств.

Наиболее частыми побочными эффектами являются запоры (у 2-4% больных); реже встречаются головокружение, крапивница. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью.

Дозировка и формы выпуска

Внутрь – по 1 г 3 раза в день за 0,5-1 час до еды (или через 2 часа после еды) и на ночь. Другой вариант – по 2 г 2 раза в день. Выпускается в таблетках по 1 г, в пакетиках, содержащих 1 г сукральфата в гранулах. Таблетки можно проглатывать целиком, запивая водой, или так же, как и гранулы, размешать в половине стакана воды и выпить.

Препараты висмута

Коллоидный висмута субцитрат (*Де-Нол*) длительное время применяется в схемах лечения язвенной болезни. Доказаны выраженная антихеликобактерная активность без развития резистентности бактерий к данному препарату, а также цитопротективные свойства по отношению к эпителию слизистых оболочек органов пищеварительного тракта. Де-Нол проявляет антихеликобактерную активность при любых значениях pH. Кроме того, к этому препарату не регистрировалась первичная и вторичная устойчивость *H. pylori*, что дает возможность неоднократно применять Де-Нол у одних и тех же пациентов в различных схемах терапии. Под действием препарата блокируются ферментные системы бактерий *H. pylori*, угнетается их подвижность и способность к адгезии на эпителии слизистой оболочки желудка, снижается устойчивость бактерий к факторам иммунитета.
Уникальным свойством Де-Нола является трехуровневая протекция слизистой оболочки. *Первый уровень* – это

предэпителиальная пленка, которая защищает поврежденный эпителий в очагах деструкции при эрозиях и язвах от агрессивного воздействия соляной кислоты, пепсина и микробных токсинов. *Второй уровень* заключается в стимуляции регенерации эпителия за счет фиксации эпидермального фактора роста. В клинических исследованиях было показано, что у пациентов, принимавших Де-Нол, рубцевание язвенных дефектов происходило быстрее и качественнее, чем у тех, кому препарат не назначался. Через простагландиновый механизм реализуется *третий* постэпителиальный уровень защиты Де-Нола. Благодаря выработке простагландинов улучшается трофика эпителия, что способствует устранению воспаления и быстрому заживлению дефектов слизистой оболочки.

При применении Де-Нола необходимо помнить о появлении темной окраски стула, обусловленной образованием сульфида висмута.

В настоящее время Де-Нол применяется в качестве компонента классической тройной эрадикационной схемы и резервной схемы квадротерапии. Назначается по 120 мг 4 раза в день. Выпускается в таблетках по 120 мг.

АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антибиотики

Из большого числа антибиотиков, применявшихся ранее для эрадикации *H. pylori*, в настоящее время оставлены амоксициллин, кларитромицин, тетрациклин, нитроимидазолы и фуразолидон.

Амоксициллин – полусинтетический пенициллин с расширенным спектром активности. Устойчив в кислой среде желудка, хорошо всасывается в кишечнике. Биодоступность составляет около 94%. Частично метаболизируется в печени, экскретируется почками (на 60-80% в неизмененном виде). Период полувыведения – 1-1,5 часа.

Амоксициллин высокоактивен *in vitro* против *H. pylori*, однако у больных язвенной болезнью оказывает

антихеликобактерное действие лишь в комбинации с антисекреторными препаратами, в первую очередь – с ингибиторами протонного насоса, которые потенцируют его бактерицидную активность. При сочетании с производными нитроимидазола амоксициллин препятствует развитию резистентности *H. pylori* к этим препаратам.

При проведении эрадикационной антихеликобактерной терапии амоксициллин назначается по 1,0 г 2 раза в день.

Флемоксин Солютаб – специальная водорастворимая форма амоксициллина с более высокими (по сравнению с капсульной формой) биодоступностью и антибактериальной активностью, удобной для приема внутрь, т. к. не возникает ощущение «неудобства» при приеме обычных нерастворимых таблеток и капсул.

Кларитромицин – полусинтетический 14-членный макролид. По активности против *H. pylori* превосходит другие макролиды и производные нитроимидазола. Антихеликобактерное действие кларитромицина *in vitro* усиливает амоксициллин. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Метаболизируется в печени с образованием 14-гидроксикларитромицина, также обладающего антибактериальным действием. Экскретируется через почки и кишечник. Период полувыведения – 3-7 часов.

В комбинации с антисекреторными препаратами (омепразолом, ранитидином), производными нитроимидазола, амоксициллином, препаратами висмута кларитромицин проявляет выраженное антихеликобактерное действие и входит в основные схемы эрадикационной терапии. Однако следует иметь в виду, что у 5-10% больных может отмечаться резистентность *H. pylori* к кларитромицину.

Назначается по 0,5 г 2 раза в день. Выпускается в таблетках по 0,25 г.

Тетрациклин обладает широким спектром активности. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном

тракте при приеме натощак, экскретируется через почки и через кишечник. Период полувыведения составляет около 8 часов.

Тетрациклин явился одним из первых антибиотиков, который был применен для эрадикации *H. pylori* в составе "классической" тройной комбинации. В настоящее время рассматривается как компонент резервной схемы квадротерапии, применяющейся при неэффективности традиционных схем лечения. В схемах антихеликобактерной терапии тетрациклин назначается в суточной дозе 2,0 г.

К ***нитроимидазолам*** относятся **метронидазол** и **тинидазол**. Эмпирически их стали применять при язвенной болезни еще до того, как был обнаружен *H. pylori*, поскольку полагали, что эти препараты стимулируют процессы регенерации в слизистой желудка.

Применяются в составе многих схем эрадикации, хотя серьезной проблемой, как выяснилось в последнее время, является резистентность микроорганизмов к нитроимидазолам, которая в развитых странах встречается у 30%, а в развивающихся – почти у 70-80% больных. Развитие резистентности обусловлено широким и часто бесконтрольным применением нитроимидазолов для лечения кишечных и урогенитальных инфекций. Тем не менее, нитроимидазолы сохраняют свое место в схемах антигеликобактерной терапии. Отчасти это связано с тем, что, обладая высокой активностью против анаэробной флоры, они при назначении в сочетании с другим антибиотиком, снижают риск развития псевдомембранозного колита. В соответствии с Маастрихтскими рекомендациями метронидазол назначается в высокой дозе – 1500 мг в сутки, что с точки зрения некоторых авторов позволяет в такой комбинации преодолеть резистентность к нитроимидазолам.

Метронидазол назначается по 0,5 г 3 раза в день. Выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5 г.

Тинидазол, имеющий более длительный период полувыведения, применяется по 0,5 г 2 раза в день. Выпускается в таблетках по 0,5 г.

Фуразолидон - антибиотик нитрофуранового ряда, к которому не описана резистентность *H. pylori*. Назначают по 0,2 г х 2 раза в день.

Подведем итоги третьего Маастрихтского соглашения для терапии язвенной болезни:

- Увеличение длительности эрадикационной терапии до 14 дней (14-дневная терапия на 12% эффективнее, чем 7-дневная);
- 7-дневная схема может быть применена, если качественными "локальными исследованиями" продемонстрированы ее эффективность и рентабельность;
- Эрадикационная терапия в возрастном аспекте – не существует отдельных показаний для проведения эрадикации *H. pylori* у детей и подростков (лечение проводится, как у взрослых, с расчетом суточных доз препаратов, исходя из массы тела). У пожилых могут быть несколько уменьшены дозы антибактериальных препаратов с учетом возраста;
- Подходы к диагностике соответствуют прежнему соглашению, за исключением положения: быстрый уреазный тест дает возможность диагностировать *H. pylori* и назначать эрадикационную терапию;
- Терапия первой линии: ИПП 2 раза в день + кларитромицин + амоксициллин (или метронидазол) в прежних дозах может быть назначена, если резистентность наиболее распространенных штаммов *H. pylori* в данном регионе к кларитромицину не превышает 10%, к метронидазолу - 40%;
- Квадротерапия в качестве схемы первой линии (ИПП 2 раза в день + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат в прежних дозах, метронидазол - 1500 мг/сут) может быть назначена, если резистентность наиболее распространенных штаммов *H. pylori* в данном регионе к кларитромицину превышает оговоренный порог и имеется гиперчувствительность к амоксициллину или кларитромицину;

▪ Терапия второй линии (ИПП 2 раза в день + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат в прежних дозах, метронидазол 1500 мг/сут), а если она недоступна, назначается: ИПП 2 раза в день + амоксициллин 2000 мг/сут + тетрациклин 2000 мг/сут или ИПП 2 раза в день + амоксициллин 2000 мг/сут + фуразолидон 400 мг/сут.

▪ Еще одной достаточно новой схемой эрадикационной терапии, разработанной в Италии, является т. н. последовательная (ступенчатая) терапия. Данный режим может стать альтернативным вариантом лечения хеликобактериоза как в первой, так и во второй линиях даже в регионах с высоким уровнем резистентности этой бактерии к кларитромицину. Терапия при назначении последовательной схемы делится на два равных этапа. В первые 5 дней пациент получает ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, а следующие 5 дней – тройную терапию в составе ИПП, кларитромицина (500 мг 2 раза) и тинидазола (500 мг 2 раза).

Проведенные исследования в странах юга Европы, прежде всего в Италии, показали высокий уровень успешной эрадикации при применении последовательной терапии, составивший 82,2–97,5 %. Интересен тот факт, что в нескольких исследованиях продемонстрирована способность данной схемы преодолевать резистентность H. pylori к кларитромицину. Предполагают, что первичное применение амоксициллина (к которому резистентность крайне низка) снижает плотность обсеменения H. pylori в желудке, повышая эффективность применяемых в дальнейшем кларитромицина и тинидазола.

Табл.7.

Лекарственные комбинации и схемы для эрадикации *H. pylori*

Линии терапии	Возможные схемы эрадикации
Первая	ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + АМК 1000 мг 2 раза, 10-14 дней
	ВСМ 240 мг 2 раза + ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + АМК 1000 мг 2 раза, 10-14 дней
	ВСМ 240 мг 2 раза + ИПП + ТТР 500 мг 2 раза + МТР 500 мг 3 раза, 10-14 дней
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза, 5 дней ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + ТНД500 мг 2 раза, 5 дней
	ВСМ 240 мг 2 раза + КЛР 500 мг 2 раза + АМК 1000 мг 2 раза, 10-14 дней (при атрофическом гастрите)
Вторая	ВСМ 240 мг 2 раза + ИПП + ТТР 500 мг 2 раза + МТР 500 мг 3 раза, 10-14 дней (если не применялась ранее)
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза, 5 дней ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + ТНД500 мг 2 раза, 5 дней (если не применялась ранее)
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза+ ФРЗ200 мг 2 раза, 10 дней (если ранее не применялась классическая квадротерапия)
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза+ ТТР500 мг 2 раза, 10 дней (если ранее не применялась классическая квадротерапия)
Третья (терапия «спасения»)	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза, 5 дней ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + ТНД500 мг 2 раза, 5 дней (если не применялась ранее)
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза+ ЛВФ250 мг 2 раза, 10 дней
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза+ ФРЗ200 мг 2 раза, 10 дней
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза+ РФМ150 мг 2 раза, 10 дней

Примечание. Во всех схемах ИПП назначается в стандартной дозе два раза в сутки; КЛР – кларитромицин, АМК – амоксициллин, ВСМ – висмута трикалия дицитрат, ТТР – тетрациклин, МТР – метронидазол, ТНД – тинидазол,

ФРЗ – фуразолидон, ЛВФ – левофлоксацин, РФМ – рифампицин.

В заключение указанных данных следует подчеркнуть, что врач или провизор не могут произвольно заменять препараты или снижать рекомендованные дозы лекарственных средств в предложенных схемах эрадикации *H. pylori* у больных ЯБ, так как это существенно влияет на эффективность лечения и создает предпосылки к развитию резистентности у популяции *H. pylori* в целом.

ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ

Хронический гепатит – полиэтиологическое диффузное воспалительное заболевание печени, продолжающееся без улучшения более 6 месяцев, морфологически характеризующееся различной степенью выраженности гепатоцеллюлярного некроза и воспаления с сохранением архитектоники печени. При этом некрозы паренхимы могут быть очаговыми, обширными лобулярными и перипортальными или перисептальными.

Эпидемиология

Согласно данным ВОЗ, в различных странах мира возбудителями вирусных гепатитов инфицированы или перенесли эти заболевания до 2 млрд. человек. Ежегодно вирусом гепатита В инфицируется более 50 млн. человек, а умирает 1-1,5 млн. В связи с широкой распространенностью все большее внимание привлекает к себе вирусный гепатит С. Одной из особенностей вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи является формирование хронических форм заболевания. При этом вирусный гепатит В переходит в хроническую форму в 5-10% случаев у взрослых и до 90% – у новорожденных, вирусный гепатит С – в 50-80% случаев и вирусный гепатит D – до 70%. Цирроз печени развивается у 5-10% больных хроническим вирусным гепатитом В, у 20-25% больных вирусным гепатитом С и до 50% больных вирусным

гепатитом D при варианте суперинфекции. На фоне перечисленных заболеваний может также формироваться гепатоцеллюлярная карцинома.

Этиология

I. Самая частая причина хронического гепатита – перенесенный ***острый вирусный гепатит*** (в 50% случаев). В настоящее время установлена возможность хронизации четырех из семи форм острых вирусных гепатитов – B, C, D, G.

Ситуации, при которых чаще всего происходит заражение вирусом гепатита:

- Переливание донорской крови. Во всем мире в среднем 0,01-2% доноров являются носителями вирусов гепатита, поэтому в настоящее время донорская кровь перед переливанием реципиенту исследуется на наличие вирусов гепатита B и C. Риск инфицирования повышается у лиц, нуждающихся в повторных переливаниях крови или ее препаратов.
- Использование одной иглы разными людьми во много раз увеличивает риск заражения гепатитами B, C, D, G. Это самый распространённый путь заражения среди наркоманов.
- Вирусы B, C, D, G могут передаваться при половом контакте. Чаще всего половым путём передаётся гепатит B. Считается, что вероятность заражения гепатитом C у супругов мала.
- Путь заражения от матери к ребенку (врачи называют его "вертикальный") наблюдается не так часто. Риск повышается, если женщина имеет активную форму вируса или в последние месяцы беременности перенесла острый гепатит. Вероятность заражения плода резко увеличивается, если мать, кроме вируса гепатита, имеет ВИЧ-инфекцию. С молоком матери вирус гепатита не передаётся.

Также вирусы гепатитов B, C D, G передаются при нанесении татуировки, иглоукалывании, прокалывании ушей нестерильными иглами. В 40% случаев источник заражения остается неизвестным.

Переходу острой формы вирусного гепатита в хроническую форму способствуют:

- несвоевременная диагностика;
- недостаточное лечение;
- нарушение питания, диеты;
- прием алкоголя;
- ранняя выписка;
- раннее начало физической деятельности после перенесенного заболевания;
- на фоне заболеваний ЖКТ.

Но даже при исключении всех вышеперечисленных факторов острый вирусный гепатит в 5% случаев переходит в хронический вирусный гепатит.

II. ***Аутоиммунные реакции*** как первопричина хронического гепатита признаются в том случае, если невозможно установить какие-либо другие причины. Как, правило, имеется врожденный дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов. В патогенезе аутоиммунного гепатита главное значение имеет образование аутоантител к компоненту гепатоцитов печеночно-специфическому липопротеину, антиядерных антител и антител к гладкой мускулатуре. К развитию аутоиммунного гепатита предрасполагает наличие $HLA\text{-}B_8$, DR_3.

III. ***Токсическое влияние на печень:***

- алкоголь (50-80% больных – алкоголики);
- бензол, четыреххлористый углерод, ДДТ;
- прием противотуберкулезных, седативных, гипотензивных (допегит), цитостатических, наркотических средств, антибиотиков тетрациклинового ряда (лекарственные гепатиты);
- анилиновые красители;
- соли тяжелых металлов;
- нарушения обмена веществ, с длительным неполноценным питанием (обменные гепатиты).

IV. ***Генетически обусловленные формы хронического гепатита.*** Встречаются при

гемохроматозе, болезни Вильсона-Коновалова, недостаточности α_1-антитрипсина.

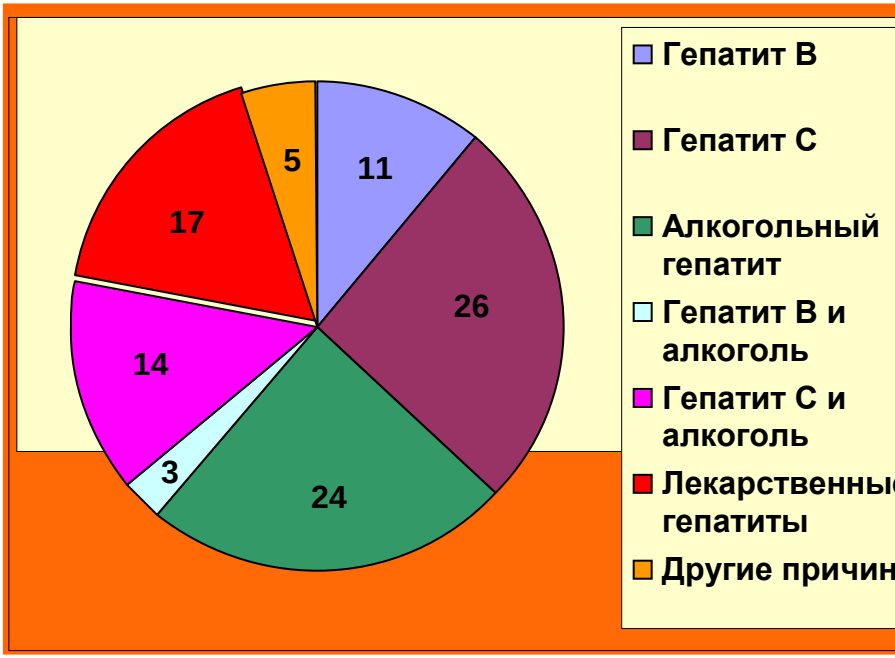


Рис. 9. Этиологическая структура хронических гепатитов

Патогенез

Хронический гепатит – это деструктивный процесс в печени, идущий с некрозами, соединительнотканными разрастаниями по портальным трактам, но без образования ложных долек. В основе патологических процессов, формирующих патогномоничные диагностические признаки, лежат процессы:

1) *повышения проницаемости мембран гепатоцитов;*
2) *снижения в гепатоцитах синтетических процессов и дезактивации токсических метаболитов;*
3) *нарушения процессов депонирования в органе;*

4) *сдавления желчных ходов с нарушением экскреции желчи;*
6) *активации мезенхимальной ткани;*
7) *нарушения иммунных реакций.*

Под воздействием неспецифических этиологических факторов формируются специфические гепатологические синдромы – *цитолиз, холестаз, мезенхимального воспаления, гепатодепрессивный, желтушный.*

Цитолиз обусловлен нарушениями проницаемости и деструкцией мембран гепатоцитов, сопровождается гиперферментемией.

Мезенхимальное воспаление обусловлено активацией СМФ, иммунными механизмами (клеточными, гуморальными, аутоиммунными) и проявляется увеличением в крови белков острой фазы, диспротеинемией, изменениями осадочных проб (тимоловой, сулемовой), гипериммуноглобулинемией, появлением аутоантител к органеллам и структурам гепатоцитов.

Холестаз обусловлен увеличением объема гепатоцитов, сдавлением вследствие этого желчных ходов и нарушением оттока желчи (внутрипеченочный холестаз). Внепеченочный холестаз обусловлен обтурацией крупных желчных протоков.

Гепатодепрессивный синдром обусловлен нарушением функциональных метаболических процессов в печени. В гепатоцитах происходят нарушение многих биохимических реакций, таких как образование АТФ, регуляция ионного состава цитоплазмы, ее осмолярности и др. синтетических процессов, что проявляется нарушениями свертывания крови, гипоальбуминемией, изменением активности холинэстеразы, накоплением в крови свободного холестерина и в более поздних стадиях – токсических метаболитов (мочевой кислоты, аммиака и др.).

Желтуха обусловлена нарушениями захвата и транспорта билирубина, его связывания с глюкуроновой кислотой.

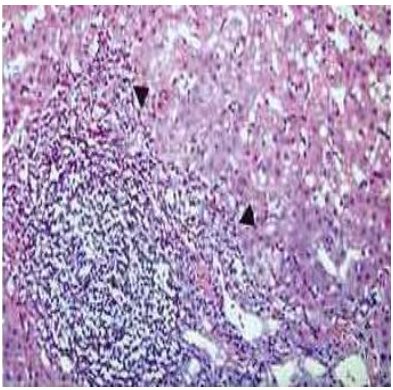
Тяжесть патологического процесса и степень активности определяют параметры синдромов цитолиза и мезенхимального воспаления.

Классификация хронических гепатитов (IWP, WCOG Лос-Анджелес, 1994)

– хронический гепатит B,
– хронический гепатит D,
– хронический гепатит C,
– хронический вирусный гепатит (не характеризуемый иным образом),
– хронический аутоиммунный гепатит,
– хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или как
аутоиммунный,
– хронический лекарственный гепатит,
–болезнь недостаточности α_1-антитрипсина печени,
– первичный билиарный цирроз,
– первичный склерозирующий холангит,
– заболевание печени Вильсона-Коновалова.

Степень активности хронического гепатита определяется тяжестью, выраженностью и глубиной некротического и воспалительного процессов. Для определения степени активности хронического гепатита используется гистологический индекс Knodell (HAI-индекс).

При морфологическом исследовании печени (пункционная биопсия) выявляются чаще «ступенчатые», а при высокой активности воспалительного процесса – «мостовидные» и мультилобулярные некрозы паренхимы печени, лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация портальных трактов и долек печени (рис. 10 и 11).



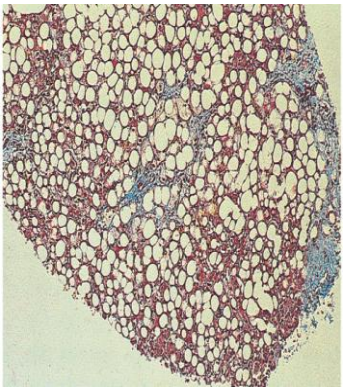


Рис.10. Хронический гепатит. Выраженная лимфоидная инфильтрация портального тракта с распространением на паренхиму печени. Жировая дистрофия гепатоцитов.

Рис.11. Хронический гепатит. Лимфоидная инфильтрация портального тракта. Порто-портальная фиброзная септа печени.

Табл. 8. Компоненты гистологического индекса активности (Knodell, 1981)

Компоненты	Диапазон цифровой оценки
1. Перипортальный некроз с наличием мостовидных некрозов или без них	0-10
2. Интралобулярная дегенерация и фокальный некроз	0-4
3. Портальный некроз	0-4
4. Фиброз	0-4

Примечание:
1. Степень активности отражают первые три компонента, четвертый – стадию процесса.
2. Гистологический индекс активности получается путем суммирования цифр по первым трем компонентам.

В зависимости от гистологического индекса можно выделять 4 степени активности: минимальную, слабовыраженную, умеренную, тяжелую.

Табл. 9. Степени активности ХГ (V. J. Desmet etal., 1995)

Гистологический индекс активности	Степень активности патологического процесса
1-3	Хронический гепатит с минимальной активностью патологического процесса
4-8	Слабовыраженный хронический гепатит
9-12	Умеренный хронический гепатит
13-18	Тяжелый хронический гепатит

Клиника хронических гепатитов

В клинике хронических гепатитов диагностическое значение имеют 4 основных патофизиологических синдрома –***гепатодепрессивный*** (или недостаточности гепатоцитов), ***мезенхимально-воспалительный***, ***цитолитический*** и ***холестатический***. Кроме них, существуют ещё около 20 клинических синдромов, описанных в гепатологии, так или иначе связанных патогенетически между собой, имеющих различную степень выраженности при разных формах хронических гепатитов.

I. Цитолитический синдром. Выделяют 3 степени тяжести цитолитического синдрома – легкую, средней тяжести и тяжелую. В начальных его проявлениях снижается толерантность к алкоголю, затем присоединяются астеновегетативные расстройства, слабость, снижение работоспособности, лабильность настроения, в последующем – сопор, ступор и кома.

Выделяются 2 стадии цитолитического синдрома:

1. биохимическая, преморфологическая – обратимая;
2. морфологическая – необратимая.

Диагностируется по биохимическим параметрам. В крови увеличивается содержание ферментов (АСТ, АЛТ, альдолазы и т. д. , микроэлементов – меди, железа, марганца),

витамина B_{12}. Клинически же он представлен всеми синдромами и печеночно-клеточной недостаточностью.

II. Мезенхимально-воспалительный синдром. Клиническими проявлениями являются гипертермия (как следствие интоксикации и нарушения инактивации в печени пирогенов), полиартралгии, лимфоаденопатии, гепато- и спленомегалия, увеличение СОЭ, лейкопения или лейкоцитоз, эозинофилия, васкулиты (кожи, почек, легких и т. д.), увеличение содержания α_2- и γ-глобулинов, появление LE-клеток, РФ и антинуклеарных антител.

III. Гепатодепрессивный синдром или печеночно-клеточная недостаточность – проявляется в широком диапазоне – от астеновегетативных расстройств до "синдрома отсутствия печени" или печеночной энцефалопатии (сопор, ступор, прекома, кома).

В периоде обострения хронического гепатита с минимальной или умеренной степенью активности развивается преходящая печеночно-клеточная недостаточность, проявляющаяся преходящими нервно-психическими нарушениями, снижением памяти, депрессией, сонливостью, периодически сменяющейся бессонницей (сонливость днем и бессонница ночью), беспокойством, возбудимостью, дизартрией, "хлопающим" тремором, геморрагическими проявлениями. При максимальной степени активности гепатита может развиться синдром "отсутствия печени" или печеночная энцефалопатия, где достоверным критерием тяжести процесса является глубина нервно-психических расстройств.

Выделяют 4 стадии печеночной энцефалопатии:

I – стадия прекомы (ЭЭГ и ЭхоЭГ без особенностей);

II – развивающаяся кома ("хлопающий тремор", выявляются изменения на ЭЭГ);

III – ступор, проявляющийся психозом, сонливостью, тремором, на ЭЭГ фиксируются постоянные изменения;

IV – собственно кома, проявляющаяся потерей сознания, снижением мышечного тонуса, отсутствием реакций на

болевые раздражения, грубыми и постоянными изменениями на ЭЭГ.

Биохимия: в сыворотке крови – снижение в 3-4 раза уровня альбуминов, активности холинэстеразы, факторов свертывания крови– протромбина, проакцелерина, проконвертина и т. д. и увеличение содержания аммиака и других шлаков в артериальной крови и в спинномозговой жидкости. В крови увеличиваются содержание аминокислот и продуктов их окисления (фенолов, индолов, метилмеркаптанов), особенно β-фенилэтиламина, октонамина, являющихся нейромедиаторами. Накапливаются пировиноградная, молочная и низкомолекулярные жирные кислоты, развивается гипогликемия, дефицит коэнзима А, микроэлементов - К, Na и др., стимулированной АТФ-азы, повышается транспорт проницаемости.

IV. Холестатический синдром. Клинически проявляется кожным зудом, гиперпигментацией кожи, желтухой, расчесами, ксантематозом и ксантелазмами (вследствие отложения липидов в коже), гепатомегалией. При длительном холестазе возникают расстройства зрения в темноте, кровоточивость, оссалгии (вследствие нарушения всасывания жирорастворимых витаминов). В сыворотке крови выявляются гипербилирубинемия, преимущественно за счет конъюгированного (связанного, прямого) билирубина, увеличение содержания ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП), лейцинаминопептидазы (ЛАП), 5-нуклеотидазы (5-НТД), жирных кислот, холестерина, меди, уменьшение или исчезновение уробилина в моче.

V. Синдром желтухи. Проявляется желтушным окрашиванием слизистых оболочек и кожи, обесцвечиванием кала, потемнением мочи. Биохимические изменения – гипербилирубинемия в основном за счет прямой (связанной) фракции, уробилинурия мочи, отсутствие стеркобилина в кале. Гипербилирубинемия считается печеночного

происхождения, если более 50% общего билирубина составляет конъюгированный (прямой, связанный).

VI. Диспептический синдром, развивающийся вследствие расстройства пищеварения и имеющий место также приблизительно в 100% случаев. Проявляется снижением аппетита, тошнотой, отрыжкой и другими неспецифическими жалобами.

VII. Гепаталгический– боли в области печени появляются после физической нагрузки, обильного приема пищи. Боль или чувство тяжести в правом подреберье возникают вследствие растяжения глиссоновой капсулы печени.

VIII. Гепатомегалический– увеличение размеров печени вследствие происходящих в ней воспалительных процессов определяется у 90-100% больных.

IX. Кожный синдром – обусловлен сложными нарушениями – в обмене холестерина, гормональными сдвигами. Выявляются ксантомы, ксантелазмы, телеангиэктазии, пальмарная эритема – вследствие отложения холестерина и гиперэстрогенемии. Это так называемые "печеночные стигматы".

X. Геморрагический синдром. На коже и в подкожной клетчатке выявляются кровоизлияния – от петехий до экхимозов, отмечаются кровоточивость десен, носовые кровотечения и кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, геморроидальных вен. В сыворотке крови уменьшается количество тромбоцитов, протромбина, удлиняется время свертывания и ретракции кровяного сгустка.

XI. Эндокринные расстройства. При хронических поражениях печени характерны различной степени выраженности эндокринологические расстройства – от синдрома Кона до расстройств, обусловленных гиперэстрогенемией и гипоандрогенемией. Проявляются импотенцией, бесплодием, нарушениями менструального цикла, гирсутизмом и "маскуляризацией" женщин, “феминизацией” мужчин, вплоть до увеличения у них молочных желез, изменениями оволосения. Первыми

признаками являются изменения оволосения, отсутствие оволосения в подмышечных впадинах, гинекомастия, гипотония, брадикардия, гиперпигментация открытых частей тела, плотные отеки по типу микседематозных.

XII. Неврологические расстройства. Полирадикулоневриты, "атрофия" мышц плечевого пояса, контрактура Дюпюитрена.

XIII. Трофические расстройства– "белые ногти", пальцы в виде "барабанных палочек", ногти в виде "часовых стекол".

XIV. Спленомегалия– встречается не более чем в 30%, и чаще при аутоиммунных гепатитах.

XVII. Синдром гиперспленизма– наиболее характерен для циррозов печени, но может быть и при хронических гепатитах, чаще при аутоиммунном гепатите. Проявляется панцитопенией (анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией) на фоне увеличенной в размерах селезенки.

XVIII. Отечно-асцитический синдром обусловлен нарушениями белкового обмена и портальной гипертензией. Обычно при хронических гепатитах нерезко выражен.

XIX. Синдром портальной гипертензии– обусловлен повышением давления в бассейне воротной вены, связанным с наличием препятствия оттоку крови.

XX. Гепаторенальный синдром– это развитие вторичного гломерулонефрита: появление протеинурии, цилиндрурии, гематурии, олигоурии, азотемии.

XXI. Гепатокардиальный синдром обусловлен наличием дистрофических расстройств миокарда.

XXII. Гепатопанкреатический синдром обусловлен поражением вирусами панкреатоцитов с развитием хронического панкреатита.

Хронический вирусный гепатит В – воспалительное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита В (HBV), длящееся 6 и более месяцев и способное привести к циррозу или быть ассоциированным с циррозом.

По данным ВОЗ в мире насчитывается более 400 миллионов бессимптомных носителей вируса гепатита В; число вновь регистрируемых случаев – 4-5 миллионов;

количество смертей, связанных с инфицированием ВГВ, ежегодно составляет 1-2 миллиона.

Острый вирусный гепатит В переходит в хронический вирусный гепатит приблизительно в 5-10% случаев. Переход хронического гепатита В в цирроз печени наблюдается у 30-40% больных.

Рис. 12. Течение вирусного гепатита В

Критерии угрозы трансформации острого вирусного гепатита В в хронический:

- предшествующее алкогольное поражение печени, угнетение иммунного ответа при болезнях печени, крови, диффузных болезнях соединительной ткани, лечении глюкокортикоидами;
- наличие сопутствующей дельта-инфекции;
- тяжелое течение острого вирусного гепатита В (более 3-х месяцев);

- рано проявляющаяся и устойчивая гипергаммаглобулинемия;
- сохранение в крови HBsAg более 60 дней и HBeAg более 2 месяцев, антител к HBcAg класса IgM более 45 дней;
- высокое содержание в крови HBV-ДНК (определяется методом ПЦР);
- устойчивое снижение количества Т-лимфоцитов в крови;
- наличие $HLAB_{18}$, B_{35}, B_7, B_8.

Основные пути передачи вируса гепатита В – парентеральный (различные инъекции, особенно внутривенные, переливания крови, ее заменителей и компонентов), половой и от матери к плоду.

Группы риска по развитию HBV-инфекции: новорожденные дети матерей с персистированием или репликацией HBV, больные гемофилией с частыми переливаниями крови, больные на программном гемодиализе, иммуносупрессивные больные, наркоманы, гомосексуалисты, медицинские работники, особенно гинекологи, трансфузиологи, хирурги, процедурные сестры. Факторы хозяина (генетически детерминированные) обуславливают первичный ответ на инфекцию.

В жизнедеятельности вируса гепатита В различают два периода – период репликации вируса, сопровождающийся активностью воспалительного процесса в печени, и период интеграции вируса, при котором активность воспаления стихает, наступает фаза ремиссии заболевания (неактивная фаза). Маркером фазы репликации является HBeAg.

В связи с этим целесообразно выделять следующие фазы хронического гепатита В:

1. Носительство (HBsAg в сыворотке крови, печени при отсутствии гистологической картины гепатита);

2. Репликация (маркеры репликации: HBeAg, HBcAbIgM, HBV-ДНК, ДНК-полимераза в сыворотке крови; HBcAg, HBV-ДНК в ткани печени);
3. Интеграция (HBsAg, HBeAb при отсутствии в сыворотке крови HBV-ДНК, а в ткани печени HBcAg).

Клиническая картина

Хронический гепатит В в фазе репликации (HBeAg – позитивный). Клиническая картина при этом варианте хронического гепатита В соответствует активному гепатиту. Больные предъявляют жалобы на общую слабость, утомляемость, повышенную температуру тела (до $37,5^0$C), похудание, раздражительность, плохой аппетит, чувство тяжести и боли в правом подреберье после приема пищи, ощущение горечи во рту, вздутие живота, неустойчивый стул. Чем выше активность патологического процесса, тем больше выражены субъективные проявления заболевания.

При осмотре больных обращает на себя внимание транзиторная желтушность кожи и склер (не часто), похудание, при высокой активности хронического гепатита возможны геморрагические явления (носовые кровотечения, геморрагические высыпания на коже). Появление на коже «сосудистых звездочек», кожного зуда, «печеночных ладоней», транзиторного асцита обычно указывает на трансформацию в цирроз печени, однако эти же симптомы могут наблюдаться и при выраженной активности хронического гепатита.

Объективные исследования выявляют у всех больных *гепатомегалию* различной степени выраженности. Печень болезненна, плотно-эластичной консистенции, край ее закруглен. Может пальпироваться увеличенная селезенка, однако степень увеличения ее чаще незначительная. Выраженная гепатоспленомегалия с явлениями гиперспленизма более характерна для цирроза печени.

Сывороточные маркеры фазы репликации вируса гепатита В – HBV-ДНК,HBeAg, HBcAbIgM, ДНК-

полимераза. В репликативной фазе в ткани печени обнаруживаются HBV-ДНК, в ядрах гепатоцитов – HBcAg.

Хронический гепатит В в фазе интеграции (HBeAg – негативный).

HBeAg – негативный хронический гепатит В имеет благоприятное течение. Как правило, это неактивная фаза заболевания. Этот вариант хронического гепатита обычно протекает без выраженных субъективных проявлений. Иногда больные могут жаловаться на нерезко выраженную слабость, снижение аппетита, неинтенсивные боли в области печени. При объективном исследовании больных каких-либо существенных изменений их состояния не обнаруживается. Однако практически всегда имеется гепатомегалия. Лабораторные показатели обычно в норме или на верхней границе нормы.

Сывороточные маркеры фазы интеграции вируса гепатита В – HBsAg, HBeAb, HBcAbIgG.

Хронический вирусный гепатит D – воспалительное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита D (HDV) в сочетании с HBV-инфекцией, длящееся 6 и более месяцев и способное привести к циррозу или быть ассоциированным с циррозом.

Хронический вирусный гепатит D является исходом острого вирусного гепатита D, протекающего в виде суперинфекции у хронических носителей маркеров HBV. Частота хронизации HDV-инфекции – 60-70%. Вирус гепатита D оказывает на гепатоциты цитопатогенное действие, постоянно поддерживает активность воспалительного процесса в печени и, следовательно, способствует прогрессированию заболевания.

Клиническая картина

Больные хроническим вирусным гепатитом D жалуются на выраженную общую слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности, похудание, плохой аппетит, чувство тяжести и боли в правом подреберье, кровоточивость десен, носовые кровотечения,

нередко кожный зуд, половую слабость (мужчины), нарушения менструального цикла. Указанные жалобы, как правило, прогрессируют.

Объективный осмотр выявляет значительное похудание, у многих больных – желтушность.

У всех больных выявляется увеличенная плотная печень. Характерна также спленомегалия, причем нередко обнаруживается синдром гиперспленизма (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

Одной из особенностей хронического гепатита D является его *циррозогенность*. Исход в цирроз печени наблюдается чаще, чем при хронической HBV-инфекции и развивается на 10-15 лет раньше.

У больных хроническим гепатитом D рано могут появиться внепеченочные знаки – сосудистые «звездочки», пальмарная эритема, «лакированные» губы, ногти в виде часовых стекол, пастозность голеней, отрицательный диурез как начальные проявления цирроза печени. Асцит и венозные коллатерали на передней брюшной стенке в виде «головы медузы» появляются позже и свидетельствуют о выраженной портальной гипертензии.

Трансформация хронического гепатита D в рак печени наблюдается реже, чем при хроническом гепатите B, вероятно потому, что хронический гепатит D протекает более тяжело, дает большую летальность и значительное количество больных не доживает до исхода заболевания в рак печени.

Сывороточные маркеры хронического вирусного гепатита D – HDVAbIgMи HDVAbIgG.

Хронический вирусный гепатит С – воспалительное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита С (HCV), длящееся 6 и более месяцев и способное привести к циррозу или быть ассоциированным с циррозом.

Хронический вирусный гепатит С является исходом острого вирусного гепатита С, хронизация которого наблюдается в 75-80% случаев. По данным Sherlock, в мире

инфицировано HCV 500 млн. человек, что достигает 10% всей популяции.

Вирус гепатита С оказывает цитопатогенное действие на гепатоциты, его персистенция и репликация в гепатоцитах всегда идут параллельно с активностью и прогрессированием воспалительного процесса в печени. Вирус, попав в кровь, разносится по всему организму. В печени он присоединяется к поверхностным структурам гепатоцита и проникает в него. Жизнедеятельность гепатоцита нарушается, основные структуры клетки теперь работают на вирус, синтезируя вирусные белки и РНК. Новые собранные вирусные частицы выходят из клетки и начинают заражать здоровые гепатоциты. Длительное присутствие вируса в печени приводит к гибели ее клеток и даже к их перерождению в злокачественные (раковые) клетки. Схематично жизненный цикл вируса гепатита С представлен на рисунке 13.

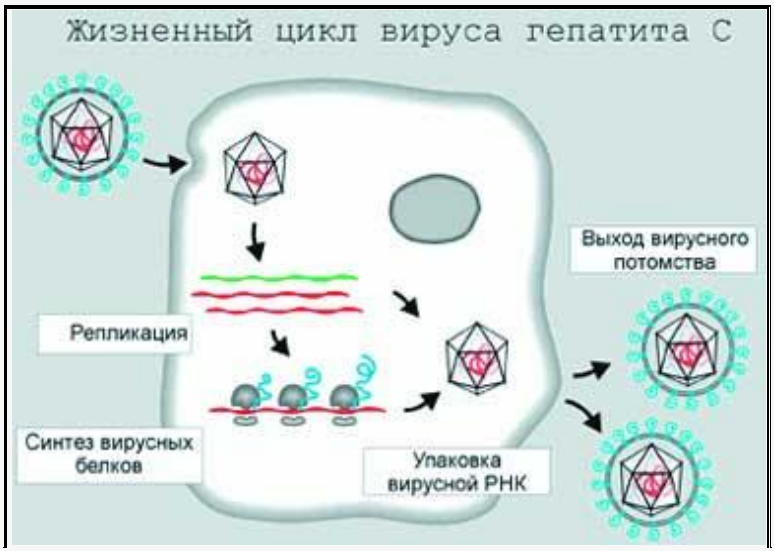


Рис. 13. Жизненный цикл вируса гепатита С

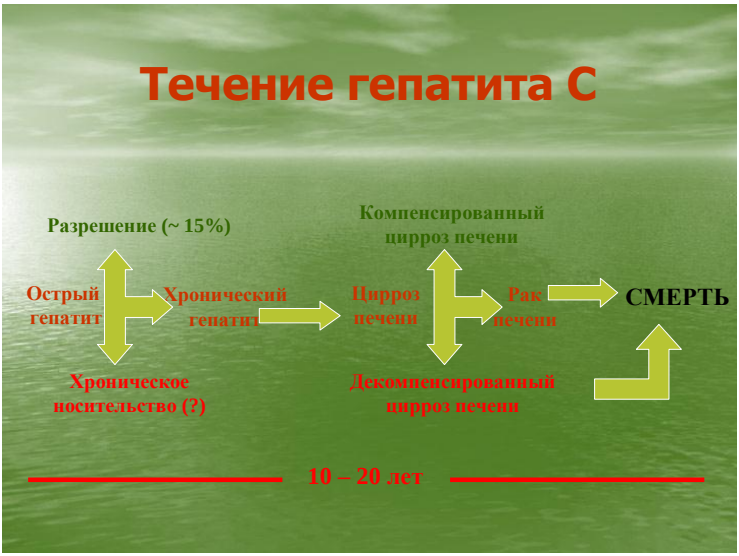


Рис. 14. Течение вирусного гепатита С

Клиническая картина

Хронический гепатит С у большинства больных протекает малосимптомно или даже латентно. Однако развитие цирроза печени наблюдается у 20-25% больных хроническим гепатитом С, а при гистологическом анализе биоптатов печени – у 50%. Учитывая такой высокий процент трансформации печени и латентное, малосимптомное течение хронического гепатита С, вирус С иногда называют «ласковым убийцей». Наиболее часто цирроз печени развивается при хроническом гепатите С, вызванном HCV-генотипом 1b.

Клиническая картина хронического гепатита С не всегда бывает демонстративной, ярко выраженной. Достаточно часто заболевание не имеет субъективных и объективных клинических проявлений, обнаруживается лишь высокий уровень в крови аланиновой аминотрансферазы. При клинически выраженном

манифестном течении хронического гепатита С больные жалуются на выраженную общую слабость, быструю утомляемость, снижение трудоспособности, плохой аппетит, похудание, чувство тяжести и боли в правом подреберье, возможны носовые кровотечения.

При объективном осмотре обнаруживаются кратковременная желтуха, геморрагические явления (геморрагическая сыпь на коже), субфебрильная температура тела. При исследовании органов брюшной полости выявляется гепатомегалия, нередко спленомегалия.

Сывороточные маркеры хронического вирусного гепатита С – HCV-РНК, HCVcoreAbIgM.

Аутоиммунный гепатит – неразрешающийся, преимущественно перипортальный гепатит, неизвестной этиологии, который в большинстве случаев поддается иммуносупрессивной терапии.

Заболевание чаще встречается у женщин (соотношение мужчин и женщин при аутоиммунном гепатите 1:3), наиболее часто поражаемый возраст 10-30 лет.

Этиология заболевания неизвестна.

В *патогенезе* аутоиммунного гепатита важное значение принадлежит дефектам иммунорегуляции, в частности, снижению Т-супрессорной функции лимфоцитов и появлению различных аутоантител. Эти антитела фиксируются на мембране гепатоцитов, благодаря чему создаются условия для развития антителозависимых цитотоксических реакций, повреждающих печень и вызывающих развитие иммунного воспаления.

В зависимости от видов антител выделяют три типа аутоиммунного гепатита:

1. *Аутоиммунный гепатит 1 типа* представляет собой классический вариант течения заболевания, обозначавшийся прежде как люпоидный гепатит. Эта форма встречается в основном у молодых женщин, сопровождается гипергаммаглобулинемией, выявлением антинуклеарных антител (АНА), антител к гладкой мускулатуре и др. аутоантител и

отличается очень хорошим эффектом иммуносупрессивной терапии.

2. *Аутоиммунный гепатит 2 типа* характеризуется обнаружением антител к микросомальным антигенам печени и почек. При этом также выявляются антитела к антигенам щитовидной железы и антитела к париетальным клеткам желудка. Эта форма заболевания часто начинается в детском возрасте (2-14 лет). Второй пик ее частоты приходится на возрастной период 35-65 лет. Среди больных детского возраста девочки составляют 60%. Заболевание протекает более остро и быстро переходит в цирроз печени. У 5-65% пациентов наблюдается гепатит с высокой активностью, который может принять фульминантное течение. У 40-70% больных к моменту постановки диагноза заболевания наблюдается уже цирроз печени. Таким образом, аутоиммунный гепатит 2 типа отличается менее благоприятным прогнозом по сравнению с аутоиммунным гепатитом1 типа.
3. *Аутоиммунный гепатит 3 типа* характеризуется наличием антител к растворимому антигену печени. Больные аутоиммунным гепатитом 3 типа – преимущественно пожилые женщины. Нередко определяются также антитела к печеночно-панкреатическому антигену.

Клиническая картина

Начало заболевания может быть разным. У части больных заболевание начинается как острый вирусный гепатит (слабость, отсутствие аппетита, появление темной мочи, затем интенсивная желтуха с выраженной гипербилирубинемией и высоким уровнем аминотрансфераз в крови), в дальнейшем в течение 1-6 мес. развертывается четкая клиническая картина аутоиммунного гепатита.

Второй вариант начала заболевания характеризуется преобладанием в клинической картине внепеченочных проявлений и лихорадки, что приводит к ошибочному

диагнозу СКВ, ревматизма, ревматоидного артрита, сепсиса и др.

Больные аутоиммунным гепатитом предъявляют следующие жалобы – выраженная общая слабость, утомляемость, значительное снижение трудоспособности; снижение аппетита, боли и чувство тяжести в правом подреберье, тошнота; появление желтухи, кожного зуда; боли в суставах; повышение температуры тела; появление различных сыпей на коже; нарушение менструального цикла.

При осмотре больных выявляются желтуха различной степени выраженности, изменения кожи (геморрагические экзантемы в виде четких точек или пятен, после их исчезновения остаются пигментные пятна; волчаночноподобная эритема, нередко бабочка на лице; узловатая эритема; очаговая склеродермия); лимфаденопатия. При тяжелом течении заболевания появляются сосудистые звездочки, гиперемия ладоней (palmerliver).

Наиболее характерным признаком аутоиммунного гепатита является гепатомегалия. Печень болезненна, консистенция ее умеренно плотная. Возможно увеличение селезенки. В периоды резко выраженной активности гепатита наблюдается преходящий асцит. Практически у всех больных имеется хронический гастрит со сниженной секреторной функцией.

Аутоиммунный гепатит является системным заболеванием, при котором кроме печени, поражаются многие органы и системы. У больных выявляются миокардит, перикардит, плеврит, язвенный колит, гломерулонефрит, иридоциклит, синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, синдром Кушинга, фиброзирующий альвеолит, гемолитическая анемия.

Следует отметить, что внепеченочные проявления аутоиммунного гепатита, как правило, не доминируют в клинической картине заболевания и развиваются обычно не

одновременно с симптоматикой гепатита, а значительно позже.

Табл. 10. Иммунные синдромы, сопутствующие аутоиммунному гепатиту

Иммунные синдромы при аутоиммунном гепатите	
Ревматоидный артрит	Синдром Рейно
Гемолитическая анемия	Бронхиальная астма
Нефропатия (гломерулонефрит)	Очаговая склеродермия
Системная красная волчанка	Синдром Шегрена
Аутоиммунный тиреоидит	Первичный билиарный цирроз
Первичная надпочечниковая недостаточность	Первичный склерозирующий холангит
Ревматический васкулит	Аутоиммунная тромбоцитопения
Язвенный колит (редко)	Полимиозит
Целиакия	Лихорадящий панникулит
Иридоциклит	Диабет I типа
Фиброзирующий альвеолит	

Программа обследования больных хроническим гепатитом

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. Биохимический анализ крови: содержание билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы, глюкозы, общего белка, белковых фракций, холестерина, мочевины, креатинина, тимоловая, сулемовая пробы.
3. Иммунологический анализ крови: определение количества В- и Т-лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов; при аутоиммунном гепатите – циркулирующих иммунных комплексов, волчаночных клеток, антител к гладкой мускулатуре, антинуклеарных антител.
4. УЗИ печени
5. Определение сывороточных маркеров вирусов гепатита В, С и D (методом ИФА, ПЦР-анализ).
6. Биопсия печени

Лечение хронических гепатитов

Лечение данного контингента больных – очень сложная и ответственная задача.

Больным противопоказаны:

1. Инсоляции, вакцинации;
2. Физические и психические нагрузки;
3. Тюбажи и желчегонные мероприятия, включая бальнеотерапию – т. к. возникает большая нагрузка на поврежденные гепатоциты;
4. Физиопроцедуры, бани и сауна, переохлаждения, активные гидропроцедуры;
5. Прием алкоголя.

Необходимо соблюдение:

1. Постельного режима (т. к. в горизонтальном положении улучшается печеночный кровоток и процессы репарации);
2. Диета – стол № 5;
3. Исключение до минимума всех химических, в т. ч. лекарственных воздействий на печень.

Основные принципы лечения заболеваний печени

В соответствии с современными принципами лечения заболеваний печени, программа комплексной терапии такой патологии включает два основных направления, представляющие собой:

- этиотропную терапию (при вирусных гепатитах), направленную на подавление патологического возбудителя, его элиминацию и санацию организма. Противовирусная терапия сокращает сроки репликативной фазы, приводит к эрадикации вируса, способствует переходу в интегративную фазу, предупреждает развитие цирроза печени и летального исхода;
- патогенетическую терапию, направленную на адекватную фармакологическую коррекцию универсальных, мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза, основу которой составляют

лекарственные средства с направленным действием на печеночные клетки.

Лечение хронического вирусного гепатита В

Для лечения хронического гепатита В (ХГВ) сегодня доступно два класса противовирусных препаратов: пегилированный интерферон-α (PegIFN) и аналоги нуклеозидов и нуклеотидов (АН). Преимущества PegIFN – курс лечения определенной продолжительности, отсутствие лекарственной устойчивости, возможность сохранения стойкого ответа после завершения лечения. Однако у PegIFN множество побочных эффектов, а успех достигается лишь у 30–40 % больных. Преимущества АН – отличная переносимость и высокая противовирусная активность с высокой частотой ответа на лечение. Новые пероральные АН, такие как энтекавир и тенофовир, эффективно подавляют вирус гепатита В (HBV) с минимальным риском развития устойчивости. Доказано, что эффективная вирусная супрессия с помощью АН существенно снижает риск этих летальных осложнений. В настоящее время имеется пять одобренных АН (ламивудин, адефовир, телбивудин, энтекавир и тенофовир), которые широко используются для лечения ХГВ. Энтекавир и тенофовир служат препаратами выбора для лечения больных ХГВ, не получавших ранее терапии, а последний рекомендуется также для лечения больных, у которых уже сформировалась лекарственная резистентность.

Начиная с 2014 года согласно рекомендациям Американской ассоциации гепатологов, позднее поддержанной гепатологами Европейской ассоциации препаратами выбора при лечении гепатита В являются аналоги нуклеозидов. Использование пегилированных интерферонов в данный момент крайне ограничены.

I. Пегилированные ИНФ-α

- ИНФ-α2а Пегасис (Roche) 135 мкг или 180 мкг/нед;
- ИНФ-α2бПегИнтрон (Schering-Plough) 80, 100, 120, 150мкг/нед

Механизм действия пегилированных ИНФ-α

1. Противовирусный эффект
   – Предупреждает проникновение вируса в клетку
   – Ингибирует развитие вируса в клетке
   – Снижает синтез вирусной РНК и белков
   – Индуцирует рибонуклеазу
2. Иммуностимулирующий эффект
3. Антинеопластический эффект
4. Ингибирование фиброза

II. Аналоги нуклеозидов

- Ламивудин (Зеффикс, Эпивир) – 100 мг/сутки
- Адефовир (Гепсера) 10 мг/сутки
- Телбивудин (Себиво) 600 мг/сутки
- Энтекавир (Бараклюд, Авиклуд) 0,5-1,0 мг/сутки
- Тенофовир (Виреад) 300 мг/сутки

Механизм действия аналогов нуклеозидов

Аналоги нуклеозидов способны встраиваться во вновь синтезированную молекулу РНК или ДНК вируса и действовать в качестве терминатора цепи, способствуя прекращению дальнейшего синтеза нуклеиновой кислоты. Кроме того, аналоги нуклеозидов блокируют фермент ДНК-полимеразу, которой отводится решающая роль в синтезе вирусного генома.

Показания к противовирусной терапии хронического гепатита В (HBeAg-позитивного и HBeAg-негативного) :

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени 2009 г. (EASL Clinical Practice Guidelines 2009) показания к лечению базируются на комбинации трех показателей, определяющих прогрессирование заболевания:

- уровень вирусной нагрузки;
- сывороточная активность АлАТ;
- гистологически (морфологически) установленные степень активности и стадия гепатита.

Пациенту рекомендуется противовирусная терапия при наличии следующих условий:

- уровень ДНК HBV в крови более 10 000 копий/мл (2000 МЕ/мл);
- и/или активность АлАТ выше верхней границы нормы;
- по результатам ПБП (шкала METAVIR) диагностирована высокая активность гепатита и/или значительно выраженный фиброз А2 или F2 (METAVIR A2 = Knodell ≥6 баллов и Ishak ≥7 баллов; METAVIR F2 = Knodell и Ishak 3 балла).

Если недоступно исследование уровня ДНК HBV в крови, но положителен качественный анализ на ДНК HBV, то основными критериями назначения терапии должны быть данные биопсии печени – активный некровоспалительный процесс (А2) и/или стадия фиброза печени 2 и выше (A2F2 и более по METAVIR). Необходимо учитывать повышение уровня АлАТ при отсутствии иных, кроме HBV-инфекции, причин для этого.

Нормальные значения АлАТ при наличии фиброза 2–3-й стадий и положительном тесте на ДНК HBV не являются препятствием для назначения ПВТ. При отсутствии данных о гистологических результатах биопсии печени и уровне ДНК HBV назначение противовирусного лечения нецелесообразно. Пациента следует направить для полного обследования в медицинские учреждения, располагающие необходимыми диагностическими возможностями.

Лечение HBe-позитивного хронического гепатита B

Основной целью терапии при HBe-позитивном ХГВ являются достижение сероконверсии по HBeAg, неопределяемого современными методами уровня ДНК HBV в крови и нормализация показателей АлАТ.

Лечение HBeAg-позитивного хронического гепатита В возможно препаратами пегилированного интерферона и аналогами нуклеозидов.

PegIFN используется в течение 48 нед в стандартных дозах 1 раз в неделю. При применении пегилированных интерферонов устойчивого ответа удается достичь у 25–30% пациентов. При отсутствии ответа на терапию или в случае

рецидива после ее окончания возможно длительное лечение нуклеозидными аналогами, предпочтительно препаратом с высоким генетическим барьером к резистентности – энтекавиром, так как при HBe-позитивном гепатите, как правило, уровень виремии очень высок.

Аналоги нуклеозидов (ламивудин, адефовир, телбивудин, энтекавир и тенофовир) – длительность применения при хроническом HBe-позитивном гепатите В определяется HBe-статусом пациента на фоне терапии. В том случае если удалось достичь сероконверсии, после ее наступления рекомендуется продолжить лечение (консолидирующая терапия) в течение 24–48 нед (48 нед предпочтительнее) и затем, если сохраняется неопределяемый уровень виремии, возможна отмена ПВТ.

Если сероконверсии не удается достичь, но сохраняется неопределяемый уровень виремии, лечение рекомендуется продолжать неопределенно долго, так как отмена препарата может привести к вирусологическому и биохимическому обострению.

Лечение HBeAg-негативного гепатита В

Основной целью терапии при HBeAg-негативном хроническом гепатите В являются клиренс ДНК HBV и нормализация активности АлАТ. Лечение возможно препаратами стандартного, пегилированного интерферона и аналогами нуклеози (ти) дов.

PegIFN применяются в течение 48 нед. Кратность применения и дозы аналогичны таковым при HBeAg-позитивном ХГВ. При отсутствии ответа на терапию или в случае рецидива после ее окончания возможно длительное лечение нуклеозидными аналогами (предпочтительно препаратом с высоким генетическим барьером к резистентности – энтекавиром).

Аналоги нуклеозидов – длительность лечения ими при HBeAg-негативном хроническом гепатите В в настоящее время не определена и возможны различные подходы:

– до наступления клиренса HBsAg (частота его составляет в среднем 2–5% в течение 2–4 лет лечения).

– пожизненная терапия (недостатки: высокая стоимость, неизвестны безопасность, риск развития лекарственной резистентности).
– на протяжении 2–3 лет после наступления авиремии (при этом сохраняется риск рецидива заболевания, частота которого пока не установлелена).

Побочные эффекты противовирусной терапии	
Гриппоподобная симптоматика **Дисфункция ЩЖ** **Анорексия** **Аллопеция** **Слабая депрессия** **Диарея** **Лейкопения** **Тромбоцитопения** **Ретинопатия** **Диабет** **Подагра**	**Гемолиз** **Диспепсия** **Анемия (Hb<105 г/л)** **Зуд** **Сыпь** **Потеря либидо** **Аутоиммунные болезни** **Удушье** **Кашель** **Обострение ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда)**

Табл. 11. Побочные эффекты противовирусной терапии

Побочные эффекты, требующие прекращения интерферонотерапии:

- депрессия;
- выраженные лейко- и тромбоцитопения;
- тиреоидит;
- системные проявления HBV-инфекции.

Применение препаратов ИФН для лечения ВГВ у детей ограничено из-за вызываемых ими побочных явлений. Для использования в педиатрической практике специально разработан препарат виферон.

Противопоказания к назначению ИНФ-αследующие:

- аутоиммунное заболевание в анамнезе;
- почечная недостаточность;
- эпилепсия;

- ранее проводимая длительная иммуносупрессивная терапия;
- гиперчувствительность к препарату;
- тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы.

При наличии противопоказаний к проведению ИФН-терапии рекомендуется применение аналогов нуклеозидов второго поколения (ламивудин, энтекавир, телбивудин).

Критерии отбора пациентов для проведения терапии аналогами нуклеозидов:

- непереносимость ИФН;
- пациенты с репликацией HBV (наличие HBeAg и HBV-DNA в сыворотке);
- наличие заболевания печени (повышение активности АЛТ сыворотки или патологические изменения в гистологическом исследовании ткани печени);
- декомпенсированный цирроз печени и сохраняющаяся репликация HBV;
- внепеченочные проявления репликации HBV;
- пациенты до и после трансплантации печени.

Критерии эффективности лечения ХГВ

Лечение считается эффективным, если достигаются:

- устойчивая нормализация уровня АлАТ.
- стойкое подавление репликации ДНК HBV (снижение концентрации до неопределяемых значений к 24-й неделе лечения и далее в течение всего периода терапии).
- устойчивая сероконверсия по HBeAg для изначально HBeAg-позитивных пациентов.

Наилучшим результатом лечения является исчезновение HBsAg с последующей сероконверсией HBsAg/анти-HBs, что регистрируется крайне редко.

Лечение хронического вирусного гепатита С

Цель лечения хронического гепатита С – добиться эрадикации HCV, чтобы предупредить прогрессирование болезни до стадии цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака. До недавнего времени стандартом лечения считалась комбинированная терапия пэгинтерфероном и рибавирином

(RBV) в течение 24–48 нед., позволяющая достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО) примерно у 50% пациентов. Однако в отношении HCV генотипа 1 терапия на базе PegIFN менее активна, чем в отношении других генотипов вируса.

Рекомендуемые схемы лечения комбинированной терапии

При 1, 4, 5 и 6 генотипах HCV рекомендуется PegIFN (Пегасис, Пегинтрон) в стандартных дозах 1 раз в неделю + рибавирин 1200мг/сут в течение 48 нед.

При 2 и 3 генотипах HCV рекомендуется PegIFN (Пегасис, Пегинтрон) в стандартных дозах 1 раз в неделю + рибавирин 800мг/сут в течение 24 нед.

Эффективность сочетанного применения PegIFN и рибавирина оценивают через 3 мес. от начала лечения и сразу после его окончания. Отсутствие нормализации активности АлАТ и негативной реакции на РНК вируса спустя 3 мес. со дня начала терапии не являются основанием для отказа от ее проведения, так как у 20-30% пациентов этой группы к 6-му месяцу лечения наблюдается полная нормализация отмеченных показателей.

2014 год стал переломным в лечении хронического вирусного гепатита. Сразу несколько компаний представили препараты прямого действия, предотвращающие репликацию вируса: ингибиторы NS3/4A-протеазы, NS5A-комплекса, NS5B-полимеразы. Их эффективность достигает потрясающих 95-99%. Даже для самого сложного первого генотипа HCV.

К классу ингибиторов NS3/4A-протеазы относятся: Симепревир (Janssen, торговая марка «Совриад»), Асунапревир (Bristol-Myers Squibb), Паритапревир и Ритонавир (входят в комплекс Viekira Pak компании AbbVie).

Ингибиторы NS5A-комплекса: Даклатасвир (Bristol-Myers Squibb), Омбитасвир (входит в комплекс Viekira Pak компании AbbVie), Ледипасвир (входит в комбинированный препарат Harvoni компани Gilead).

Ингибиторы NS5B – РНК-полимеразы: нуклеозидный Софосбувир (компании Gilead, входящий в комбинированный препарат Harvoni, а также выпускающийся отдельно под торговой маркой Sovaldi) и ненуклеозидный Дазабувир (входят в комплекс Viekira Pak компании AbbVie).

Разработка противовирусных средств прямого действия стала огромным прорывом в лечении хронического гепатита С. Показано, что при добавлении к комбинации PegIFN/RBV эти препараты увеличивают частоту УВО как у нелеченных, так и у ранее получавших лечение пациентов. При хроническом гепатите С современные рекомендации предлагают *трехкомпонентную схему*: ингибитор протеазы HCV (телапревир, боцепревир, симепревир) + PegIFN/RBV. Однако ингибиторы протеаз HCV первого поколения, к которым относятся телапревир и боцепревир, принимают 2–3 раза в сутки; кроме того, с приемом этих препаратов сопряжены нежелательные явления: анемия, сыпь, нарушение функции почек. При этом в отсутствие УВО телапревир и боцепревир могут вызвать мутацию HCV с формированием лекарственной устойчивости. В связи с вышеуказанными нежелательными проявлениями ингибиторы протеаз HCV первого поколения в последнее время стали применяться редко.

Боцепревир 200 мг (Виктрелис) – ингибитор протеазы, который связывает неструктурные 3 (NS3) белки у гепатита С, так называемое реплицирующее место. Для лечения хронического гепатита С применяется в дозе 2400 мг/сут в 2-3 приема.

Телапревир 375 мг (Инсиво, Инсивек) – ингибитор сериновой NS3-4A протеазы вируса гепатита С, которая необходима для репликации вируса. Для лечения хронического гепатита С применяется в дозе 2250 мг/сут в 2-3 приема.

Симепревир 150 мг (Совриад) – отличается по механизму действия от боцепревира и телапревира, хотя и относится к той же группе ингибиторов протеазы, однако

другого класса. Он блокирует ключевой фермент репродукции HCV. Для лечения хронического гепатита С применяется в дозе 150 мг/сут.

Асунапревир 100 мг (Сунвепра) – противовирусный препарат нового поколения, аналог симепревира. Препарат является ингибитором вирусной протеазы NS3/4A и предназначен для лечения гепатита С генотипа 1a и 1b. Данный ингибитор NS3/4A утвержден к применению в комплексе с Даклатасвиром (ингибитор NS5A) и показал хорошие результаты при проведении безинтерфероновой терапии.

Даклатасвир 30/60 мг (Даклинза) – это ингибитор вирусного (вируса гепатита С) белка NS5A, который используется при репликации вируса гепатита С внутри клеток печени (гепатоцитов) и, таким образом, препятствует поступлению вируса из зараженных гепатоцитов в кровь. Благодаря такому действию, удается предотвратить распространение вируса в организме.

Ледипасвир 90 мг – ингибитор вирусного белка NS5A. Ледипасвир блокирует вирус HCV в клетках, тем самым препятствуя его размножению. Применение Ледипасвира вне комплексной терапии не эффективно. Для эффективной противовирусной терапии Ледипасвир применяется с Софосбувиром.

Софосбувир 400 мг (Совалди) – является ингибитором полимеразы NS5Bвируса гепатита С и применяется для лечения хронического гепатита С в качестве компонента комбинированной схемы противовирусной терапии у взрослых пациентов в комбинации с другими медикаментами.

Дасабувир 250 мг (Эксвиера) –ингибитор полимеразы NS5Bвируса гепатита С и применяется для лечения хронического гепатита С в качестве компонента комбинированной схемы противовирусной терапии у взрослых пациентов в комбинации с другими медикаментами.

Табл.12. Рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL-2014) по лечению гепатита С

Группа пациентов	пегилирован-ный интерферон альфа, рибавирин, софосбувир	пегилированный интерферон альфа, рибавирин, симепревир	софосбувир, рибавирин	софосбувир, ледипасвир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир, дасабувир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир	софосбувир, симепревир	софосбувир, даклатасвир
Генотип 1a **Генотип 1b**	12 недель	12 недель (для наивных или с возвратом) или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)	нет	8-12 недель без рибавирина	12 недель с рибавирином 12 недель без рибавирина	нет	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина
Генотип 2	12 недель	нет	12 недель	нет	нет	нет	нет	12 недель без рибавирина
Генотип 3	12 недель	нет	24 недели	нет	нет	нет	нет	12 недель без рибавирина
Генотип 4	12 недель	12 недель (для наивных или с возвратом) или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)	нет	12 недель без рибавирина	нет	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина
Генотип 5 или 6	12 недель	нет	нет	12 недель без рибавирина	нет	нет	нет	12 недель без рибавирина

Гепатопротекторы, применяемые при лечении хронических гепатитов

В настоящее время ассортимент лекарственных средств, применяемых в комплексной терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей, насчитывает более 1000 наименований. Однако среди такого многообразия препаратов выделяют сравнительно небольшую группу лекарственных средств, оказывающих избирательное действие на печень – гепатопротекторов. Их действие направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени. Основные требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R. Preisig:

- ❖ достаточно полная абсорбция;

- ❖ наличие эффекта "первого прохождения" через печень;
- ❖ выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- ❖ возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- ❖ подавление фиброгенеза;
- ❖ стимуляция регенерации печени;
- ❖ естественный метаболизм при патологии печени;
- ❖ экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- ❖ отсутствие токсичности.

К сожалению, на сегодняшний день ни один из использующихся в медицинской практике гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере этим требованиям, хотя в последние годы арсенал современных гепатозащитных средств и расширился как за счет появления синтетических препаратов, так и новых природных средств. В целом, в настоящее время преобладающее использование имеют средства растительного происхождения (до 54%), в то время как на фосфолипидные препараты приходится 16%, а на другие средства, в том числе синтетические, органопрепараты и препараты аминокислот – 30% от общего количества "истинных" гепатозащитных препаратов.

1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши (Карсил, Легалон)

Данные препараты содержат в своем составе экстракт (или смесь флавоноидов) расторопши пятнистой, основным компонентом которого является силимарин. Сам силимарин представляет собой смесь 3-х основных изомерных соединений – силибинина, силикристина и силидианина (в легалоне, например, их соотношение 3:1:1). Все изомеры имеют фенилхромановую структуру (флаволигнаны). Силибинин является основным компонентом не только по

содержанию, но и по клиническому эффекту. Основными эффектами силимарина (силибинина) являются: мембранопротективный, антиоксидантный и метаболический. Силибинин стабилизирует мембраны клеток печени. При этом повышается сопротивляемость мембраны и снижается потеря составных веществ клетки. Кроме того, силибинин блокирует фосфодиэстеразу (ФДЭ), что способствует замедленному распаду цАМФ, и, следовательно, стимулирует снижение концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах и снижает кальций-зависимую активацию фосфолипаз. Для стабилизации мембраны также имеют значение антиоксидантные и метаболические свойства силибинина.

Силибинин способен блокировать соответствующие места связи ряда токсических веществ и их транспортные системы. Таков механизм действия силибинина при отравлении одним из токсинов бледной поганки – α-амантином. Специально для защиты печени в этом случае разработана легкорастворимая форма для внутривенного введения – дигидросукцината натриевая соль (легалон-сил). Силибинин способен связывать радикалы благодаря фенольной структуре и прерывать процессы ПОЛ. При этом он тормозит как образование малонового диальдегида, так и повышенное поглощение кислорода. Силибинин способствует значительному повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, тем самым, повышая защиту органа от окислительного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию.

Метаболическое действие силибинина состоит в стимуляции синтеза протеинов и ускорении регенерации поврежденных гепатоцитов. Силибинин стимулирует РНК-полимеразу–I в клеточном ядре и активирует транскрипцию и скорость синтеза РНК, а, следовательно, и белка в клетках печени. Силибинин не влияет на скорость редупликации и транскрипции в измененных клетках, что исключает возможность опухолепролиферирующего действия. При

циррозе печени происходит замедление фиброзирования органа под влиянием препарата.

Карсил и легалон применяют при острых и хронических гепатитах, циррозах печени, токсико-метаболических поражениях печени, в том числе ксенобиотиками. Препарат назначается по 1-2 драже 3 раза в день за 30 минут до еды в течение 1 – 3 месяцев.

Близким по свойствам является препарат гепабене, который состоит из экстрактов расторопши пятнистой и дымянки аптечной. Последняя оказывает спазмолитическое действие. Применяют препарат при хронических гепатитах и циррозах печени, жировой дистрофии органа, токсико-метаболических поражениях органа, в том числе ксенобиотиками. Препарат назначается по 1-2 капсуле 3 раза в день в течение 1 – 3 месяцев.

2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений

Экстракт артишока (Цинарикс, Хофитол) – препарат содержит 0,2 г очищенного экстракта листьев артишока. Основное гепатопротекторное и желчегонное действие обусловлено наличием в экстракте фенольного соединения цинарина в сочетании с фенолокислотами (кофейной, хлорогеновой и др.). Кроме того, содержит каротин, витамины С, B_1, B_2, инулин. Влияет на функциональную активность печеночных клеток, стимулирует выработку ферментов; этим объясняется влияние препарата на липидный, жировой обмен, повышение антитоксической функции печени.

Хофитол снижает уровень холестерина в крови при исходной гиперхолестеринемии, оказывает желчегонное действие за счет умеренного холеретического и слабого холекинетического эффекта. Применяют при токсических гепатитах, циррозе печени. Препарат малотоксичен. Препарат назначается по 2 таблетке или 2,5-5,0 мл раствора 3 раза в день до еды в течение 2 – 3 недель.

ЛИВ-52 (гепалив) содержит ряд лекарственных растений, широко используемых в народной индийской медицине. Считается, что Лив-52 защищает паренхиму печени от токсических агентов. Действует как лечебное или профилактическое средство. Усиливает внутриклеточный обмен веществ и стимулирует регенерацию. В то же время имеются данные, свидетельствующие, что применение препарата при острой патологии печени может усугублять выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов. В силу этого, препарат возможно рекомендовать в тот момент, когда выраженность воспалительного синдрома в печени минимальна и превалируют явления синтетической недостаточности органа. Препарат назначается по 1-2 драже 3 раза в день в течение 1 – 3 месяцев.

3. Препараты животного происхождения

Сирепар представляет собой гидролизат экстракта печени крупного рогатого скота, содержащий в 1 мл 10 мг цианокобаламина. Репаративное действие препарата, очевидно, связано с наличием в его составе аминокислот, низкомолекулярных метаболитов, и, возможно, фрагментов ростовых факторов печени. Препарат способствует регенерации паренхимы печени, оказывает детоксикационное действие. Сирепар не следует назначать больным с активными формами заболеваний печени, так как в этом случае могут возрастать явления цитолитического, мезенхимально-воспалительного и иммунопатологического синдромов. Назначается при хронических гепатитах и циррозах печени, токсических и лекарственных поражениях паренхимы печени. До начала лечения обязательно проводится определение чувствительности к препарату. Назначается по 3-5 мл внутривенно или внутримышечно в течение 10 – 15 дней.

Новым направлением в терапии заболеваний печени стало использование изолированных гепатоцитов,

полученных на основе сублимационной сушки клеток печени донорских животных (*гепатосан).* Механизм действия препарата имеет 2 фазы: кишечную, в которой препарат оказывает детоксикационное действие за счет сорбции токсических продуктов в кишечнике, и метаболическую (гепатопротективную), в ходе которой гепатоциты разрушаются, а продукты их деградации всасываются и действуют уже как протекторы на уровне клеток печени, восстанавливая функциональную активность гепатоцитов. Препарат способен ограничивать явления цитолиза, усиливать белковосинтетическую способность печени. Использование гепатосана в комплексном лечении активных, декомпенсированных циррозов печени с явлениями печеночно-клеточной недостаточности оказывает детоксикационный эффект и способствует ускорению репаративных процессов.

4. Препараты разных групп

S-аденозил-L-метионин (гептрал) играет центральную роль в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация желчных кислот с увеличением их гидрофильности, детоксикация желчных кислот и многих ксенобиотиков) и аминопропилирования (синтез таких полиаминов как путресцин, спермидин и спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации), где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов. При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. В эксперименте показана антифибротическая активность адеметионина. Препарат обладает также антинейротоксическим и антидепрессивным действием. Адеметионин достаточно эффективен при патологии печени, сопровождающейся печеночной энцефалопатией. Следует, однако, отметить, что максимальной выраженности

гепатопротекторный эффект достигает лишь в том случае, если препарат вводится парентерально. Преимущественное влияние адеметионин оказывает на проявления токсемии и в гораздо меньшей степени влияет на показатели цитолиза и холестаза. Принимается препарат между приемами пищи. Применяют при острых и хронических гепатитах, циррозе печени.

Классическая схема применения адеметионина предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводится внутривенно (струйно, медленно или капельно) в дозе 800 мг в день однократно на протяжении 14 дней; возможен внутримышечный путь введения. Затем больной переводится на пероральный прием препарата по 800 мг дважды в день в течение 2–4 недель. Таблетка должна извлекаться из блистерной упаковки непосредственно перед употреблением. С целью повышения биодоступности рекомендуется принимать препарат между приемами пищи, а, учитывая тонизирующее действие адеметионина, желательно избегать его приема перед сном.

Побочные эффекты при применении адеметионина незначительны: у некоторых больных отмечаются слабовыраженные неприятные ощущения в эпигастрии, которые, как правило, не служат поводом для отмены препарата. Следует воздерживаться от назначения адеметионина в I и II триместрах беременности.

L-орнитин-L-аспартат (гепа-мерц) – препарат для лечения болезней печени, регулирующий обмен веществ в печеночных клетках. В кишечнике препарат диссоциирует на составляющие его компоненты – аминокислоты орнитин и аспартат, которые участвуют в дальнейших биохимических процессах:

- орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина);
- орнитин является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины);

- аспартат также включается в цикл мочевины (на этапе синтеза аргининсукцината);
- аспартат служит субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, мозге и других тканях.

Таким образом, орнитина аспартат усиливает метаболизм аммиака, как в печени, так и в головном мозге. Выявлено положительное воздействие гепа-мерца на гипераммониемию и динамику энцефалопатии у больных циррозом печени. Продолжительность курса лечения определяется динамикой концентрации аммиака в крови и состоянием больного. Ампулы по 10, 0 – 20, 0 г. в сутки в 200,0 мл физиологического раствора или 5, 0% раствора глюкозы, внутривенно, капельно (медленно). Внутрь по 1-2 пакетика 3 раза в сутки, после еды в течение месяца. Курс лечения можно повторять каждые 2-3 мес.

Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) – Урсосан (PRO. MED. CSPrahaa. s.) гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. Её содержание в естественном пуле желчных кислот человека лишь 4%. Прием УДХК приводит к уменьшению энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, обладающих гепатотоксическим действием, предупреждая тем самым их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и на эпителий желчных протоков. Установлено, что цитопротективное влияние УДХК на клетки билиарного эпителия реализуется через предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов. Помимо этого, УДХК обладает иммуномодулирующим действием, уменьшая экспрессию молекул HLA-DR на клетках билиарного эпителия и снижая продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, γ-интерферона).

Определенное значение придается и положительному холеретическому влиянию УДХК, которое вследствие увеличения пассажа желчи, обусловливает и усиленное выведение токсических веществ из печени. УДХК снижает

насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и уменьшения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи посредством образования с ним жидких кристаллов; снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот.

УДХК обладает антиоксидантным действием, снижая оксидативную активацию Купферовских клеток гидрофобными желчными кислотами. В настоящее время назначение УДХК считается оправданным при заболеваниях печени, сопровождающихся или вызванных холестазом вне зависимости от этиологии. О дозировке УДХК существует единое мнение, которое состоит в том, что суточные дозы препарата, эффективные при холестазе, не отличаются от доз, применяемых для растворения желчных камней, и составляют 8-15 мг/кг массы тела больного. Применяют препарат при острых и хронических гепатитах (включая аутоиммунные), токсических (в том числе алкогольных) поражениях печени, неалкогольном стеатогепатите, первичном билиарном циррозе (до формирования выраженной циррозной трансформации печени), гепатопатии беременных.

УДХК назначается перорально. При лечении холестатических заболеваний печени общепринятой дозировкой считается 13–15 мг на кг веса в сутки. Имеются отдельные указания на усиление эффекта при использовании повышенных доз, что требует подтверждения в дополнительных исследованиях. Курс лечения должен быть длительным – не менее 1–2 лет. Капсулы следует проглатывать не разжевывая; возможен прием всей суточной дозы препарата перед сном.

Кислота α-липоевая является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот, играет важную роль в биоэнергетике клеток печени, участвуя в регулировании углеводного, белкового, липидного обменов, оказывает липотропный эффект, влияет на обмен

холестерина и глюкозы и тем самым способствует улучшению функции печени. Кроме того, как сильный восстановитель α-липоевая кислота снижает потребность в витаминах Е и С, предотвращая их быстрое окисление. В организме α-липоевая кислота находится в различных органах, но особенно много ее в печени, почках и сердце. Все перечисленное является патогенетическим обоснованием для включения α-липоевой кислоты в комплексное лечение больных с хроническими заболеваниями печени.

По экспериментальным данным, α-липоевая кислота обладает иммуномодулирующим действием, восстанавливая иммунный ответ у иммуносупрессированных мышей. Также у препарата выявлена антиоксидантная активность. Дополнительное введение α-липоевой кислоты оказывает хороший эффект при патологии, связанной с возникновением оксидативного стресса (реперфузионные повреждения органов, диабет, катаракта, радиационные повреждения). Применяют α-липоевую кислоту при вирусном гепатите А, жировом гепатозе, хронических гепатитах, алкогольных поражения и циррозе печени. Режим дозирования индивидуальный. Внутривенные инъекции проводят растворением 1 ампулы липоевой кислоты в 200-250 мл физиологического раствора. Внутрь используются капсулы по 300-600 мг в сутки в течение 1-3 месяца.

Профилактика гепатитов

В настоящее время в профилактике вирусных гепатитов наибольшую важность имеют различные профилактические мероприятия, а именно проведение ранней диагностики, вакцинация против гепатита. Улучшение санитарно-гигиенических условий и другие мероприятия по оздоровлению образа жизни в популяции занимают важное место в профилактике распространения вирусных гепатитов B, C, D. Необходимо обучать людей здоровому образу жизни, основанному на знании путей передачи инфекции и путей предупреждения заражения вирусными гепатитами.

Наиболее эффективным подходом к снижению угрозы вирусного гепатита В является его профилактика – всеобщая вакцинация против гепатита В. Внедрение вакцинации дает возможность снизить заболеваемость гепатитом В и D среди привитых в 10-15 раз и, что весьма существенно, уменьшению числа тех лиц, которые могут стать хроническими носителями.

Вакцинации, в первую очередь, подлежат лица, входящие в известные группы высокого риска инфицирования вирусом гепатита В:

- ✓ медработники, имеющие непосредственный контакт с кровью больных, в первую очередь хирурги, гинекологи, стоматологи, процедурные сестры, сотрудники отделений переливания крови и гемодиализа, работники лабораторий, лица, занятые в производстве иммунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови и т. д. ;
- ✓ больные, которым часто проводят переливания препаратов крови; пациенты на заместительной почечной терапии (“искусственная почка”, гемодиализ); реципиенты при трансплантации органов;
- ✓ семейное окружение больных хроническим гепатитом В;
- ✓ заключенные в тюрьмах;
- ✓ инъекционные наркоманы;
- ✓ путешественники перед переездом в эндемические зоны (страны Азии или Африки).

Не для всех вирусных гепатитов возможна сегодня вакцинация, например, прививки от гепатита С еще не существует. Предупредить это заболевание можно лишь путем разъяснительных работ среди молодежи и подростков, лабораторным тестированием донорской крови, активно проводя предупреждающие мероприятия по распространению наркомании.

Для профилактики вирусных гепатитов необходимо использование одноразовых игл, шприцев и систем для переливания крови, а также максимальное ограничение переливаний крови и ее компонентов. Необходимо избегать

контакта с биологическим жидкостями других людей. Для предохранения от гепатитов В и С – в первую очередь с кровью. В микроскопических количествах кровь может остаться на бритвах, зубных щётках, ножницах для ногтей. Средства по уходу за внешностью должны быть индивидуальными, не стоит делить эти предметы с другими людьми. Очень важно при посещении парикмахерских и маникюрных салонов проверять стерильность инструментов.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Аутоиммунные заболевания печени представляют собой сложную медицинскую и социальную проблему, приводящую к грозным осложнениям и летальному исходу. Показатели заболеваемости и распространенности колеблются в различных географических зонах, поскольку публикуемые работы могут включать в себя слишком малое число больных, недостаточны для того, чтобы сделать статистически достоверные выводы. Пациенты в данных работах могут иметь разные стадии заболевания: как ранние (I, II), так и поздние (III, IV). Стандартизированные критерии позволяют поставить определенный диагноз аутоиммунного гепатита, но при их использовании отсеиваются многие больные с признаками аутоиммунных нарушений. Клинические проявления у таких больных характерны как для аутоиммунного гепатита, так и для других заболеваний (смешанные синдромы), или отличаются от классического аутоиммунного гепатита (обособленные синдромы). Атипичные формы аутоиммунного гепатита встречаются достаточно часто. Их распознавание важно для оценки общих патогенетических механизмов, разработки эффективной тактики лечения и совершенствования классификации гепатитов.

1. Введение

Существуют три категории аутоиммунных заболеваний печени. Они включают в себя *аутоиммунный*

гепатит, первичные билиарные заболевания печени и, наконец, так называемый, *overlap-синдром*.

Выделяют аутоиммунный гепатит (АИГ) 1 типа, аутоиммунный гепатит 2 типа и аутоиммунный гепатит, рассматриваемый как часть аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа (АПС-1-АИГ).

К первичным билиарным болезням печени относится, в первую очередь, первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ). Вопрос о том, можно ли считать первичный склерозирующий холангит (ПСХ) истинно аутоиммунным заболеванием, пока еще остается спорным, однако, в настоящее время ПСХ рассматривается как аутоиммунное заболевание.

Overlap-синдром представляет собой состояние, при котором у пациента имеются признаки двух различных одновременно протекающих аутоиммунных заболеваний печени: например, аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза или аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита. Кроме того, так называемый, аутоиммунный холангит, обозначаемый иногда еще как первичный билиарный цирроз без антимитохондриальных антител (АМА-негативный ПБЦ), так же классифицируется как overlap-синдром.

2. Аутоиммунный гепатит

2. 1. Определение

Аутоиммунный гепатит представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, характеризующееся наличием типичных аутоантител, повышением уровня гамма-глобулинов и хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию. Однако диагноз аутоиммунного гепатита может быть поставлен только после исключения вирусного гепатита, холестатических аутоиммунных заболеваний печени, болезни Вильсона, гемохроматоза, дефицита 1-антитрипсина, токсических форм гепатита (алкогольного и лекарственного). Таким образом, диагноз аутоиммунного гепатита следует считать диагнозом исключения.

2. 2. Этиология и эпидемиология

В разное время в качестве патогенетических факторов аутоиммунного гепатита рассматривались гепатотропные вирусы, бактерии, лекарственные препараты и другие токсические вещества (табл. 13). Однако наличия какой-либо причинной связи между этими факторами и развитием аутоиммунного гепатита выявлено не было.

Хотя аутоиммунный гепатит является редким заболеванием, среди всех аутоиммунных заболеваний печени он считается наиболее хорошо изученным. Частота АИГ в европейских странах составляет 0,1–1,9 на 100000 населения в год, а распространенность колеблется от 2,2 до 17 случаев на 100000 населения. Частота аутоиммунного гепатита в Японии намного ниже, чем в Европе, и составляет всего лишь 0,01–0,08 на 100000 населения в год.

Табл. 13.

Возможные этиологические факторы аутоиммунного гепатита

• Вирусы гепатита A, B, C, D • Вирус простого герпеса (тип 1) • Вирус Эпштейна-Барра • Вирус ветряной оспы • Интерферонотерапия (при гепатите B и C) • Бактерии • Сальмонеллезный антиген • Дрожжевые грибки • Токсины	• Лекарственные препараты: - Оксифенизатин -Метилдопа - Нитрофурантоин - Миноциклин - Кетоконазол - Диклофенак - Дантролен - Клометацин - Пропилтиоурацил - Тикринафен - Изониазид и др.

Аутоиммунный гепатит может наблюдаться в любом возрасте. Как и большинство других аутоиммунных заболеваний в Европейских странах, он встречается преимущественно у женщин в возрасте 10–30 лет и 50–70 лет. Соотношение женщин и мужчин среди больных

аутоиммунным гепатитом в Европе составляет 4:1, в странах Южной Америки – 4,7:1, в Японии – 10:1.

Аутоиммунный гепатит встречается и в детском возрасте, причем в той возрастной группе, в которой ПБЦ (так же аутоиммунное заболевание) встречается редко. АИГ может диагностироваться, в частности, в возрасте 6–10 лет. У детей это заболевание нередко манифестируется в острой форме и лишь позже переходит в хроническую форму. Поскольку у детей аутоиммунный гепатит может иметь фульминантное течение, своевременное установление правильного диагноза является очень важным. Примерно 1/3 детей с аутоиммунным гепатитом нуждается в трансплантации печени.

2. 3. Диагноз

2. 3. 1. Клинические симптомы и данные объективного обследования

Как и при других хронических заболеваниях печени, клинические симптомы аутоиммунного гепатита включают слабость, утомляемость, мышечные и суставные боли, периодическую лихорадку. Однако в большинстве случаев пациенты обращаются к врачу лишь с жалобами на слабость и утомляемость. Только в 1/3 случаев тяжесть клинических симптомов коррелирует с выраженностью воспаления.

При объективном обследовании удается пропальпировать печень ниже края правой реберной дуги, на кожных покровах лица обнаруживаются телеангиэктазии, на ладонях – пальмарная эритема. Другие иммунные нарушения, сопровождающие аутоиммунный гепатит, представлены в табл. 14. Однако примерно у 10% больных аутоиммунный гепатит протекает бессимптомно, и тогда заболевание выявляется случайно, например, при обычном обследовании.

Табл. 14.

Иммунные нарушения, ассоциированные с аутоиммунным гепатитом

• Ревматоидный артрит	• Фиброзирующий альвеолит

• Гемолитические анемии • Синдром Рейно • Нефропатии • Бронхиальная астма • Системная красная волчанка (СКВ) • Витилиго, алопеция, красный плоский лишай • Аутоиммунный тиреоидит • Очаговая склеродермия • Аутоиммунная тромбоцитопения	• Синдром Шегрена • Ревматический васкулит • CREST-синдром • Иридоциклит • Overlap-синдром с ПБЦ или ПСХ • Конъюнктивит • Полимиозит • Язвенный колит (редко) • Лихорадящий панникулит • Целиакия (редко) • Аутоиммунный полиэндокринный сахарный диабет 1 типа

2. 3. 2. Данные лабораторных исследований

Изменения лабораторных данных, характерные для аутоиммунного гепатита, включают в себя повышение уровня гамма-глобулинов или иммуноглобулина G (IgG) в 1,5 раза по сравнению с нормальным, а также появление в сыворотке крови аутоантител. Аутоантитела представляют собой циркулирующие белки, не обладающие ни органной, ни видовой специфичностью. Если при повторных исследованиях эти антитела обнаруживаются в повышенных титрах (у взрослых . 1:80, у детей . 1:40) и, кроме того, выявляется повышенный уровень гамма-глобулина и трансаминаз, то диагноз аутоиммунного гепатита вполне вероятен.

Среди аутоантител наиболее важными являются аутоантитела к гладкой мускулатуре, или антигладкомышечные антитела (АГМ [SMA]), и антинуклеарные антитела (АНА [ANA]). АГМ обнаруживаются несколько реже, чем АНА, но зато в титрах 1:100 и выше, в связи с чем АГМ считаются более специфичными для АИГ, чем АНА. АГМ выявляются почти у 80% детей с АИГ. АГМ направлены против актина

микрофиламентов миоцитов и перекрестно реагируют с актин-содержащими микрофиламентами гепатоцитов. Более специфичными для АИГ 1 типа являются антиактиновые антитела (ААА [ААА]), которые, однако, определяются лишь в немногих специализированных лабораториях (табл. 15).

Антинуклеарные антитела (АНА) обнаруживаются у 40–80% больных аутоиммунным гепатитом и являются наиболее часто выявляемыми при АИГ антителами. Они определяются у взрослых и детей при АИГ 1 типа, реже – при АИГ 2 типа. Антигенами для этих антител служит гетерогенная группа различных веществ, таких как ядерная ДНК, функциональные и структурные белки ядра или центромеры. АНА так же обнаруживаются (хотя и в более низкой концентрации) и при других аутоиммунных заболеваниях, не связанных с поражением печени.

Табл. 15.

Типичные (но не патогномоничные) антитела при АИГ

Аутоантитела	
• АНА (ANA) : антинуклеарные антитела	• ANC A, LKM-2, LKM-3, AMA идр.
• АГМ (SMA) : антитела к гладкой мускулатуре	**Антигены-мишени**
• LKM-1: печеночно-почечные микросомальные антитела	• ДНК, функциональные и антитела структурные белки ядра
• SLA/LP: антитела к растворимому антигену печени	• Актин-содержащие филаменты, мускулатуре тропонин, тропомиозин, α-актинин
• ASGPR: Антитела к асиалогликопротеиновому рецептору	• Цитохром P450 2D6
• ААА (ААА) : антиактиновые аутоантитела	• UGA-супрессор переноса РНК-ассоциированного белка
	• Асиалогликопротеиновые рецепторы мембраны

- Актин

Печеночно-почечные микросомальные антитела (LKM-1) особенно часто обнаруживаются у больных аутоиммунным гепатитом 2 типа. АНА и АГМ у таких пациентов могут отсутствовать. Наиболее часто это заболевание встречается у детей и подростков. Антигеном-мишенью для LKM-1 является цитохром P450 2D6 (CYP-2D6) рибосом эндоплазматической сети гепатоцитов. Интересно, что LKM-1 встречаются так же и у больных хроническим вирусным гепатитом С. С другой стороны, LKM-2 обнаруживаются при аутоиммунном гепатите 2 типа, индуцированном приемом лекарственных препаратов, тогда как LKM-3 выявляются примерно у 13% больных с вирусным гепатитом D (HDV).

Перечень других аутоантител, которые могут встречаться у больных аутоиммунным гепатитом, но значение которых пока еще остается неясным, приведен в табл. 3. В табл. 16 систематизированы наиболее важные клинические параметры, которые следует учитывать при диагностике аутоиммунного гепатита.

Табл. 16.

Диагностические критерии аутоиммунного гепатита

- Повышение уровня трансаминаз АСТ и АЛТ
- Повышение уровня гамма-глобулинов и IgG более чем в 1,5 раза (от нормы)
- Повышение титра аутоантител: у взрослых . 1:80, у детей . 1:40
- Отсутствие маркеров вирусных гепатитов B, C и D
- Гистологические признаки: хронический активный гепатит, ступенчатые (мелкоочаговые) некрозы, мостовидные некрозы

- Регулярное употребление алкоголя в дозах < 30–40 г в день

2. 3. 3. Методы визуальной диагностики

Методы визуальной диагностики, такие как ультрасонография (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитнорезонансная томография (МРТ), не играют существенной роли в диагностике АИГ. Однако они позволяют исключить злокачественные опухоли печени (правда, редко встречающиеся у больных АИГ) и помогают установить, прогрессирует ли аутоиммунный гепатит (с исходом в цирроз печени) (Рис. 1).

2. 3. 4. Пункционная биопсия печени и гистологические исследования

Основанием для назначения иммуносупрессивной терапии, продолжающейся, как правило, многие годы и нередко сопровождающейся побочными эффектами, служит правильная верификация диагноза аутоиммунного гепатита. Одним из наиболее важных методов подтверждения этого диагноза является биопсия печени с последующим гистологическим исследованием биоптатов. Заболевания, с которыми проводится дифференциальная диагностика, представлены в табл. 17.

Не существует патогномоничных гистологических признаков аутоиммунного гепатита, однако, некоторые изменения являются весьма типичными. Портальные поля инфильтрированы в различной степени преимущественно Т-лимфоцитами и плазматическими клетками. Примерно в 1/3 случаев воспалительные инфильтраты затрагивают желчные протоки, но не сосудистую систему. Они способны проникать в паренхиму печени, вызывая отделение (отсечение) и разрушение отдельных гепатоцитов или их небольших групп (т. н. ступенчатые [мелкоочаговые] некрозы, обозначаемые сейчас как пограничный гепатит [interface hepatitis]) (рис. 13). Внутри долек возникает баллонная дегенерация гепатоцитов с их отеком, образованием «розеток» и некрозом отдельных гепатоцитов

или их групп. Центролобулярные некрозы наиболее характерны для острых случаев с фульминантным течением. Мостовидные некрозы представляют собой дорожки некрозов, которые соединяют соседние перипортальные поля или проникают в центральные участки печеночной дольки.

Табл. 17.

Дифференциальный диагноз аутоиммунного гепатита

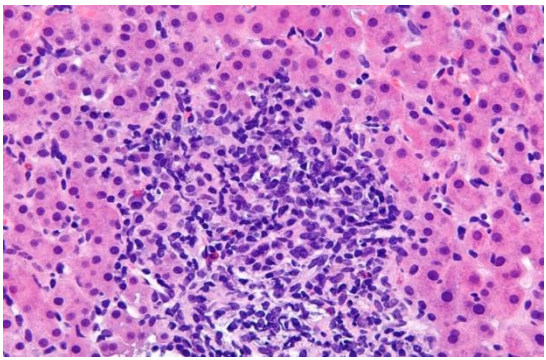
• Болезнь Вильсона (особенно у детей и подростков)
• Дефицит α1-антитрипсина (особенно у детей и подростков)
• Алкогольный стеатогепатит (АСГ)
• Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)
• Первичный склерозирующий холангит (ПСХ; особенно у детей и подростков)
• Хронический вирусный гепатит B, C, D
• Overlap-синдром

Рис. 13. Морфологическая картина АИГ

Таким образом, АИГ характеризуется «соседством» портального, перипортального и лобулярного гепатита. Если заболевание прогрессирует с исходом в цирроз печени, то наблюдается не только полная перестройка паренхимы печени, но и (что особенно важно) отмечается поражение кровеносных и лимфатических сосудов, а также желчных протоков. Отложение коллагенового матрикса вблизи эндотелия синусов ведет к капилляризации синусоидов. Развиваются портовенозные и артериовенозные шунты, а в некоторых участках отмечается пролиферация сосудов и желчных протоков. Это означает, что при циррозе печени

происходит кардинальная перестройка всей структуры печени, а не только ее паренхимы.

Рис. 14. Гистологическая картина АИГ



3. Типы аутоиммунного гепатита

АИГ 1 типа представляет собой классическую форму этого заболевания. Раньше он обозначался как люпоидный гепатит. АИГ 1 типа чаще всего встречается у женщин молодого возраста, характеризуется наличием АНА, АГМ и других аутоантител, а также гипергаммаглобулинемии и хорошо отвечает на иммуносупрессивную терапию. Иммуногенетически он связан с факторами HLA DR3 и DR4.

АИГ 2 типа характеризуется антителами LKM-1 (LKM-2, LKM-3). Часто при этом так же выявляются антитела к антигенам щитовидной железы и антитела к париетальным клеткам желудка (АПК [PCA]). Заболевание нередко возникает в детском возрасте, второй пик его частоты приходится на возрастной период 35–65 лет. Среди больных детей девочки составляют 60%. По сравнению с больными АИГ 1 типа среди пациентов с АИГ 2 типа доля мужчин несколько выше. Клиническое течение этой формы АИГ отличается большей остротой и более быстрым прогрессированием с исходом в цирроз печени. Фактически к моменту первой постановки диагноза цирроз печени выявляется уже у 40–70% больных с АИГ 2 типа. Таким образом, прогноз при АИГ 2 типа является менее благоприятным, чем при АИГ 1 типа.

АИГ 3 типа – заболевание, прежде обозначавшееся как АИГ 3 типа (SLA-позитивный АИГ), в настоящее время уже не считается самостоятельной формой АИГ. Антитела к растворимому антигену печени (SLA) рассматриваются сейчас как другой специфический маркер аутоиммунного гепатита 1 типа. Эти антитела идентичны антителам, направленным против антигена печени и поджелудочной железы (LP), которые выявляются при SLA/LP-позитивном АИГ.

Выделение указанных типов АИГ имеет небольшое клиническое значение и представляет лишь академический интерес. С одной стороны, выявляемые антитела не играют, по-видимому, существенной роли в патогенезе заболевания и не говорят о различиях в этиологии отдельных типов АИГ. С другой стороны, удельный вес четко определенных типов АИГ в общей структуре случаев аутоиммунного гепатита весьма незначителен. Наконец, установление того или иного типа АИГ не влечет за собой никаких изменений в тактике лечения.

В настоящее время установлены иммуногенетические особенности лишь АИГ 1 типа (АНА/АГМ [ANA/SMA]-позитивный АИГ; табл. 18).

Табл. 18

Классификация типов аутоиммунного гепатита

• АИГ 1 типа

Наиболее частый тип АИГ. Является АНА- и АГМ-позитивным, протекает с гипергаммаглобулинемией. Аллели восприимчивости: HL A DR3, DR4. Для HLA DR3 характерны ранняя манифестация заболевания, более тяжелое течение, преобладание женщин над мужчинами. Для HL A DR4 характерны более позднее начало, более высокая частота внепеченочных проявлений, лучший ответ на иммуносупрессивную терапию; возможно, DR4 играет защитную роль у детей с АИГ 1 и 2 типов

• АИГ 2 типа

Часто начинается в детском возрасте. Выявляются антитела LKM-1, LKM-2, LKM-3, антитела к тканям щитовидной железы и антитела к париетальным клеткам желудка. Характеризуется более острым течением и более быстрым прогрессированием заболевания с исходом в цирроз печени. Хуже отвечает на иммуносупрессивную терапию. Чаще ассоциируется с сахарным диабетом 1 типа, аутоиммунным тиреоидитом и АПС 1 типа. Соотношение женщин и мужчин – 60:40.

• АИГ 3 типа

Идентичен, по всей видимости, АИГ 1 типа.

В популяции стран Северной Европы отмечается четкая генетическая ассоциация АИГ 1 типа с HLA DR3 и DR4. Аллели восприимчивости DR3 и DR4 являются, по-видимому, независимыми факторами риска, поскольку больные с DR4, как правило, более старшего возраста, у женщин, страдающих АИГ, выявляется повышенный уровень IgG, отмечаются менее тяжелое течение заболевания и менее частые рецидивы на фоне терапии, нежели у больных с DR3. У DR4-положительных больных отмечается более высокая частота внепеченочных проявлений заболевания, чем у DR3-положительных. Пациенты, имеющие как DR3, так и DR4,

не отличаются от DR4-положительных больных. DR4 редко встречается у детей с АИГ.

4. Аутоиммунный гепатит и беременность

В большинстве публикаций, касающихся беременности у женщин с хронической патологией печени, речь идет о «хронических заболеваниях печени» вообще, без более глубокого анализа отдельных нозологических форм. Хронические заболевания печени часто сопровождаются снижением половых функций и нарушением метаболизма половых гормонов. Это может приводить к развитию аменореи, отсутствию овуляции и невозможности зачатия. Однако возможность беременности у женщин на ранних стадиях заболеваний печени остается такой же, как и у здоровых. В то же время, частота беременности и неосложненных родов по мере прогрессирования заболевания печени снижается.

По мере утяжеления течения аутоиммунного гепатита частота внутриутробной смерти плода, а так же частота самопроизвольного прерывания беременности возрастает. Однако нормальное завершение беременности через естественные родовые пути наблюдается в настоящее время примерно у 80% женщин с хроническими заболеваниями печени. Лабораторные показатели в период беременности нередко улучшаются, возвращаясь после родов к уровню, отмечавшемуся до беременности. Вопрос о том, оказывает ли беременность отрицательное влияние на течение аутоиммунного гепатита, в настоящее время окончательно не решен. Имеющиеся данные основаны, главным образом, на отдельных наблюдениях, в то время как многие случаи нормального течения беременности у женщин с заболеваниями печени не фиксируются. С учетом того, что хронические заболевания печени сейчас все чаще диагностируются и лечатся на ранних стадиях, взаимоотягощающее влияние беременности и хронических заболеваний печени в настоящее время встречается не так часто, как это было 20–30 лет назад. Вместе с тем, в каждом случае сочетания беременности и хронического заболевания

печени необходимо совместное ведение такой беременной акушером-гинекологом и гепатологом/гастроэнтерологом.

5. Аутоиммунный гепатит при аутоиммунном полиэндокринном синдроме (АПС-1-АИГ)

Аутоиммунный полиэндокринный синдром (АПС), называемый также аутоиммунным полигландулярным синдромом, включает в себя АИГ примерно в 15% случаев. АПС 1 типа (АПС-1) характеризуется различными аутоиммунными синдромами, проявляющимися как эндокринными, так и неэндокринными нарушениями (табл. 19). АИГ, наблюдаемый у пациентов с АПС-1, имеет черты АИГ 2 типа. Часто он имеет острое, фульминантное течение и не так хорошо поддается иммуносупрессивной терапии, как АИГ без АПС.

Табл. 19

Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа

• **Эндокринные нарушения**
Гиперпаратиреоидизм (89%)
Кандидоз кожи и слизистых (75%)
Недостаточность надпочечников (60%)
Первичный гипогонадизм (45%)
Гипотиреоз (12%)
Сахарный диабет 1 типа (1%)
Несахарный диабет (< 1%)
• **Неэндокринные нарушения**
Синдром мальабсорбции (25%)
Хронический активный гепатит (9–20%)

6. Фармакотерапия аутоиммунного гепатита

Хотя тактика терапии аутоиммунного гепатита разработана в настоящее время достаточно хорошо, многие вопросы продолжают оставаться открытыми. Это касается, в частности, влияния этнических и генетических факторов на эффективность лечения, особенностей терапии у детей и взрослых, тактики лечения аутоиммунного гепатита при трансплантации печени.

При преобладании в общеклинической картине внутрипеченочного холестаза терапию начинают с УДХК (Урсосан®) в общепринятых дозах (13-15 мг/кг/сутки), в случае выраженного цитолитического синдрома и высокой гистологической активности по данным гистологического исследования ткани печени подключают иммуносупрессивную терапию: преднизолон, при необходимости, азиотоприн.

Поскольку АИГ относится к аутоиммунным заболеваниям, лечение проводится с использованием классических кортикостероидов (преднизона или преднизолона). Недавно при аутоиммунном гепатите был успешно применен современный топический кортикостероид будесонид (Буденофальк®). Использование комбинации кортикостероидов и азатиоприна так же продемонстрировало свою эффективность. Азатиоприн, по всей видимости, может использоваться для поддержания ремиссии АИГ даже в виде монотерапии, хотя и оказывается неэффективным при проведении начальной терапии в фазе обострения. В качестве резервных препаратов, назначаемых при отсутствии эффекта от классической терапии (особенно при фульминантном течении), применяются такие иммуносупрессанты, как циклоспорин А (CsA), такролимус (FK506), микофенолат мофетил (MMF) и другие цитостатики. У больных с резистентными формами аутоиммунного гепатита, а также у пациентов на терминальной стадии заболевания в качестве терапевтической опции может рассматриваться трансплантация печени. Однако, поскольку у многих пациентов с АИГ консервативная терапия дает хороший эффект, трансплантация печени при аутоиммунном гепатите уже не играет той роли, которую играла прежде и продолжает сохранять при других хронических (в том числе аутоиммунных) заболеваниях печени. Трансплантация печени проводится лишь у 2,6% больных с аутоиммунным гепатитом и только в США – у 5,9% пациентов.

6. 1. Начальная терапия

Поскольку любая иммуносупрессивная терапия сопровождается побочными эффектами, перед началом лечения необходимо четко сопоставить целесообразность назначения препаратов и потенциальный риск. Абсолютным показанием к иммуносупрессивной терапии является тяжелое и прогрессирующее течение заболевания, десятикратное повышение уровня трансаминаз по сравнению с нормальным или же пятикратное повышение уровня трансаминаз в сочетании с двукратным повышением уровня гамма-глобулинов. При гистологическом исследовании должна выявляться воспалительная инфильтрация со ступенчатыми и/или мостовидными некрозами.

Поскольку больные со сформировавшимся циррозом печени так же хорошо отвечают на иммуносупрессивную терапию, они должны получать лечение при наличии признаков активного воспаления. Иммуносупрессивные препараты могут быть назначены даже больным с ранними признаками декомпенсации цирроза печени или же после кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода.

Целесообразность иммуносупрессивной терапии у больных с незначительной активностью заболевания и его медленным прогрессированием (в расчете на улучшение прогноза и повышение ожидаемой продолжительности жизни) пока еще четко не определена. Вместе с тем, иммуносупрессивные препараты, назначаемые в малых дозах, могут улучшить общее самочувствие таких пациентов и качество их жизни.

Эффективность преднизона и преднизолона практически одинакова. Лечение аутоиммунного гепатита начинается с назначения преднизона (преднизолона) в дозе 60 мг в сутки перорально в течение одной недели с последующим ступенчатым снижением дозы на 10 мг до 30 мг в сутки. Далее продолжается еженедельное ступенчатое снижение суточной дозы на 5 мг, так что примерно через 6 недель больные могут быть переведены на прием поддерживающей дозы 8–10 мг в сутки (табл. 20). В отдельных случаях доза преднизона может быть снижена до

5 мг в сутки и даже ниже без развития рецидива. Снижение дозы должно проводиться под контролем основных лабораторных параметров и корректироваться при их изменении.

Если у больных повышение уровня трансаминаз сохраняется до достижения поддерживающих доз, то можно вернуться к предыдущей более высокой дозе кортикостероидов или же назначить комбинацию кортикостероидов с азатиоприном в суточной дозе 1 мг/кг массы тела. Комбинация с азатиоприном может быть применена и при раннем возникновении побочных стероидных эффектов.

Комбинированная терапия преднизоном и азатиоприном может проводиться уже с самого начала, поскольку она позволяет снизить начальную дозу преднизона и уменьшить, таким образом, риск побочных эффектов. Эти два иммуносупрессивных препарата потенцируют действие друг друга. Начальная доза азатиоприна у взрослых составляет около 50 мг и может быть увеличена до 100 или даже 150 мг в сутки (1–1,5 мг/кг массы тела в сутки; табл. 20).

Табл. 20

Начальная терапия аутоиммунного гепатита

Монотерапия преднизоном
1-я неделя 60 мг в су тки
2-я неделя 40 мг в су тки
3-я неделя 30 мг в су тки
4-я неделя 25 мг в сутки
5-я неделя 20 мг в сутки
6-я неделя 15 мг в сутки
Поддерживающая доза **через 6 недель** 8–10 мг в сутки
или _
1-я неделя Преднизон 30 мг в сутки + азатиоприн 50 мг в сутки
2-я неделяПреднизон 20 мг в су тки + азатиоприн 50 мг в су тки
3-я неделя Преднизон 15 мг в сутки + азатиоприн 50 мг в сутки
Через 4 недели Поддерживающая терапия преднизоном в дозе 10 мг в сутки +азатиоприн 50–100 мг в сутки

В настоящее время получены первые результаты применения топического кортикостероида будесонида. Будесонид (Буденофальк®), применявшийся в течение 6 недель у пациентов с АИГ, достоверно снижал как уровень трансаминаз, так и уровень IgG. При этом содержание кортизола в плазме не изменялось, а побочные эффекты встречались редко и были слабо выраженными. Максимальная суточная доза будесонида составляет 6–9 мг, но может быть снижена при получении эффекта до 3–6 мг. В недавнем немецком исследовании (Csepregi A. et al. , 2006) терапия Буденофальком® в дозе 9 мг обеспечила полную (клиническую и биохимическую) ремиссию у 83% пациентов с АИГ, при этом побочные эффекты наблюдались только у 4 пациентов с циррозом печени. Результаты исследования так же показали, что будесонид может индуцировать не только биохимическую, но и гистологическую ремиссию при АИГ. Если в последующих исследованиях положительный эффект будесонида будет подтвержден, мы получим в свое распоряжение хороший топический кортикостероидный препарат для лечения аутоиммунного гепатита, лишь малая часть которого (около 10%) попадает в системный кровоток, определяя тем самым существенно меньший риск побочных эффектов по сравнению с традиционными кортикостероидами.

6. 2. Поддерживающая терапия

После достижения ремиссии лечение должно быть продолжено, по меньшей мере, в течение 12 месяцев, поскольку в противном случае у 80–90% больных в течение года после преждевременного прекращения лечения развивается рецидив заболевания. Вне зависимости от выбранного препарата поддерживающая терапия должна проводиться в возможно более низких дозах. С этой целью лучше всего подходит комбинация преднизона (преднизолона) и азатиоприна, поскольку она более эффективна в поддержании ремиссии, чем монотерапия преднизоном. Результаты одного из исследований показали, что при проведении комбинированной терапии у 90%

пациентов через 18 месяцев сохранялась ремиссия, тогда как при монотерапии кортикостероидами ремиссия сохранялась лишь у 60% больных. В исследовании, проведенном в Великобритании, после повышения дозы азатиоприна до 2 мг/кг массы тела стала возможной даже полная отмена кортикостероидов. Поддерживающая терапия азатиоприном должна продолжаться в течение 2–4 лет, хотя рецидивы АИГ могут наблюдаться и в более поздние сроки (через 5 лет и более) (табл. 21).

Табл. 21

Поддерживающая терапия у пациентов с АИГ в фазе ремиссии и ее результаты

- Преднизон: 10 мг + азатиоприн 50–100 мг в сутки
- Продолжение терапии: по крайней мере, в течение 2–4 лет
- Полная ремиссия: через 1 год 25%
- через 2 года 55%
- через 3 года 70%
- через 4 года 80–90%
- Лечение рецидивов: Преднизон в дозе 20 мг + азатиоприн в дозе 150

мг в сутки или возврат к начальной дозе

- Профилактика рецидивов: Монотерапия азатиоприном в дозе: 150 мг в сутки

После того как продолжительность ремиссии достигнет, по меньшей мере, двух лет, можно постепенно отойти от применения кортикостероидов, снижая их дозу по миллиграммам. Если возникает рецидив, то возвращаются к назначению первоначальной дозы. При повторном возникновении рецидивов проводят длительную терапию возможно меньшими дозами.

В табл. 22 перечислены группы больных, имеющих повышенный риск возникновения осложнений при длительной терапии преднизоном (преднизолоном) или азатиоприном. В таких случаях необходимо попытаться сохранить ремиссию с помощью применения одного из двух препаратов.

Табл. 22

Показания к монотерапии при аутоиммунном гепатите

- Кортикостероиды:
  У молодых женщин, желающих иметь детей
  При беременности
- Азатиоприн:
  У больных с инсулинозависимым сахарным диабетом
  У больных с тяжелой артериальной гипертензией
  У больных с глаукомой
  У больных с выраженным остеопорозом и повышенным рискомпереломов

7. Другие иммуносупрессанты

Примерно у 10% больных АИГ терапия с применением обычных иммуносупрессивных препаратов вызывает ухудшение течения заболевания, а еще у 10–15% пациентов она недостаточно эффективна. У таких больных может обсуждаться целесообразность применения других иммуносупрессантов, применяемых в трансплантологии (табл. 23).

Табл. 23

Другие иммуносупрессивные препараты для лечения АИГ

1. Будесонид: Применялся при АИГ 1 типа и overlap-синдроме (в дозе 6–9 мг в сутки в течение 6–24 недель), а так же при ПБЦ (6–9 мг в сутки + УДХК в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки)
2. Циклоспорин А (CsA) : Применялся при АИГ 1 типа (в дозе 3–6 мг/кг массы тела х 2 раза в сутки в течение 10 недель), а так же при ПБЦ и ПСХ (24 месяца)
3. Такролимус (FK506) : Применялся при АИГ 1 типа (в дозе 2–3 мг/кг массы тела х 2 раза в сутки в течение 12 месяцев), а так же при ПСХ (0,03–0,75 мг/кг массы тела в сутки в течение 12–27 месяцев)
4. Микофенолат мофетил (MMF) : Применялся при АИГ 1 типа (в дозе 250–1000 мг х 2 раза в сутки в течение 46 месяцев), а также при ПБЦ (2 г в сутки + УДХК в дозе 1 г в сутки)

Будесонид, как уже отмечалось, применялся у больных АИГ, как в качестве терапии «первой линии» (у

ранее не леченных пациентов), так и в качестве терапии «второй линии» у пациентов с непереносимостью преднизолона или азатиоприна или же резистентных к системным кортикостероидам. Терапия Буденофальком® в дозе 9 мг индуцировала полную (клиническую и биохимическую) ремиссию у подавляющего большинства (83%) пациентов с АИГ, при этом побочные эффекты встречались редко и были слабо выраженными. Также было показано, что будесонид может индуцировать не только биохимическую, но и гистологическую ремиссию при АИГ.

Циклоспорин А (CsA) применялся у небольшого числа пациентов с АИГ 1 типа в дозе 3–6 мг/кг массы тела 2 раза в день. Ремиссия достигалась через 10 недель. В другом наблюдении также был описан положительный эффект применения препарата. В некоторых случаях CsA комбинировался с преднизоном и азатиоприном. Применение CsA представляет собой возможную терапевтическую альтернативу при аутоиммунном гепатите, резистентном к другим препаратам. Назначение циклоспорина может рассматриваться и в тех случаях, когда речь идет о предупреждении задержки роста у детей и подростков.

Такролимус (FK506). Иммуносупрессивный эффект такролимуса (FK506) оказался в 10–200 раз более выраженным, чем эффект CsA. Сообщается об исследовании, в котором применение такролимуса в дозе 3 мг 2 раза в день в течение 12 месяцев у 21 пациента с АИГ привело к быстрой и стойкой ремиссии.

Микофенолат мофетил (MMF). Применение микофенолата мофетила (MMF) у больных АИГ, резистентных к обычной терапии, также дало хорошие результаты. Кроме того, в лечении больных АИГ использовались циклофосфамид, флударабин и хлорамбуцин.

8. Результаты лечения

Первично не отвечающими на терапию считаются пациенты, у которых применение иммуносупрессивных препаратов вообще оказывается неэффективным. Результаты

лечения преднизоном (преднизолоном) и азатиоприном при АИГ могут быть следующими:

1. Полный ответ
2. Частичный ответ
3. Отсутствие терапевтического эффекта
4. Неблагоприятный исход терапии

Под *полным ответом* в настоящее время понимают полную нормализацию лабораторных показателей, сохраняющуюся в течение года на фоне поддерживающей терапии. При этом нормализуется и гистологическая картина (за исключением сохранения небольших остаточных изменений). О полной эффективности лечения говорят и в тех случаях, когда достоверно уменьшается выраженность клинических симптомов, и в течение первых месяцев терапии, по крайней мере, на 50% улучшаются лабораторные показатели (которые в последующие 6 месяцев не превышают нормальный уровень более чем в 2 раза).

При *частичномответе* отмечается улучшение клинических симптомов и в течение первых 2 месяцев наблюдается улучшение лабораторных показателей на 50%. В последующем положительная динамика сохраняется, однако полной или практически полной нормализации лабораторных показателей в течение года не происходит.

Под *отсутствием терапевтического эффекта* (неэффективностью лечения) понимают улучшение лабораторных показателей менее чем на 50% в первые 4 недели лечения, причем дальнейшего их снижения (вне зависимости от клинического или гистологического улучшения) не происходит.

Неблагоприятный исход терапии характеризуется дальнейшим ухудшением течения заболевания (даже если при этом в некоторых случаях отмечается улучшение лабораторных показателей).

О *рецидиве* заболевания говорят в тех случаях, когда после достижения полного ответа вновь появляются клинические симптомы и ухудшаются лабораторные показатели.

В табл. 24 представлено изменение прогноза при аутоиммунном гепатите после введения в клиническую практику кортикостероидов.

У некоторых больных с частичной ремиссией, несмотря на многолетнее лечение, не удается предотвратить трансформацию гепатита в цирроз печени. Однако, поскольку лечение таких пациентов замедляет прогрессирование заболевания, показатели их 10-летней выживаемости повысились с 25% до 60%. Если из этой группы исключить пациентов со сформировавшимся к началу лечения циррозом печени, показатели 10-летней выживаемости возрастают до 90%. Приведенные выше рекомендации по терапии больных АИГ соответствуют действующим стандартам Немецкого общества по изучению заболеваний органов пищеварения и обмена вещества.

Табл. 24

Прогноз аутоиммунного гепатита до и после эры кортикостероидов

- До широкого использования иммуносупрессивной терапии кортикостероидами
  - 3-летняя выживаемость 50%
  - 10-летняя выживаемость 10%
  - 5-летняя выживаемость при циррозе печени 42%
- После введения иммуносупрессивной терапии кортикостероидами в клиническую практику
  - 10-летняя выживаемость 90%

Хорошие результаты получены даже у больных с циррозом печени и признаками печеночной недостаточности.

9. Побочные эффекты иммуносупрессивной терапии

Большинство больных хорошо переносят лечение кортикостероидами и азатиоприном. Однако у 10–20%

пациентов с развившимися портосистемными шунтами приходится снижать дозы препаратов из-за пониженного печеночного клиренса и повышенного риска осложнений. Это касается, в частности, и топических кортикостероидов, которые, хотя и обладают очень высокой аффинностью к кортикостероидным рецепторам (в 50 раз более высокой, чем у традиционных кортикостероидов), а также выраженным эффектом первого прохождения через печень (80–90%), все же проникают через портосистемные шунты в системный кровоток и потенциально могут вызывать побочные эффекты.

Наиболее значимые побочные эффекты кортикостероидов и азатиоприна приведены в табл. 25 и 26. Примерно у 15% взрослых отмечается генетически детерминированное снижение метаболизма азатиоприна в печени. Применение азатиоприна у таких больных может весьма быстро привести к повышению его концентрации в сыворотке до токсического уровня. У пациентов, получающих азатиоприн и аллопуринол, наблюдается повышенный риск угнетения костномозгового кроветворения, поскольку аллопуринол ингибирует метаболизм азатиоприна до тиомочевой кислоты. У таких больных необходимо профилактически снизить дозу азатиоприна на 25% или же вообще не начинать лечение этим препаратом.

Хотя выраженная лейкопения может развиться на фоне терапии азатиоприном в любое время, в первые три месяца лечения следует повторять клинический анализ крови каждые 14 дней, а в последующие месяцы – каждые 4 недели.

Табл. 25

Побочные эффекты иммуносупрессивной терапии кортикостероидами

- Увеличение массы тела
- Отеки нижних конечностей и области крестца
- Синдром Кушинга
- Стероидные акне
- Гирсутизм

- Стрии на животе
- Стероидный диабет
- Задержка роста у детей
- Остеопения и остеопороз

Табл. 26

Наиболее значимые побочные эффекты азатиоприна

- Угнетение костномозгового кроветворения
  Нейтропения
  Тромбоцитопения (гораздо реже)
  Увеличение среднего объема эритроцитов
- Аллергические реакции
  Панкреатит
  Диарея, тошнота, рвота
  Кожная сыпь
- Злокачественные опухоли
  Неходжкинские лимфомы (не подтверждено)
- Пороки развития у новорожденных (не подтверждено)
- Инфекционные осложнения:
  – опоясывающий герпес
  – бактериальные и грибковые инфекции

Содержание форменных элементов крови у беременных с АИГ отражает таковое у плода, поэтому прекращение приема азатиоприна улучшает картину крови, как у матери, так и у плода. Данные о потенциальном канцерогенном действии азатиоприна являются неполными и противоречивыми. Необходимо обращать внимание и на возможность развития неходжкинских лимфом, хотя в опубликованных исследованиях больные получали азатиоприн не в качестве монотерапии, а в комбинации с кортикостероидами и CsA. Имеются данные, что при лечении азатиоприном отмечается более высокая частота и других злокачественных опухолей. Побочные эффекты CsA, FK506 и MMF здесь не рассматриваются. О них можно прочитать в специальной литературе.

10. Прогноз

Прогноз при аутоиммунном гепатите зависит от своевременности постановки диагноза. Факторами риска неблагоприятного течения являются поздняя диагностика, высокая активность воспаления, позднее начало лечения, молодой возраст, а так же генотип HLA DR3.

Прогноз существенно улучшился после внедрения в клиническую практику иммуносупрессивной терапии. Показатели 10-летней выживаемости в 1993 г. достигли 90%, хотя у 48% больных в указанном исследовании имелись прецирротическая стадия заболевания или уже сформировавшийся цирроз печени. Менее благоприятен прогноз у больных с АИГ 2 типа, особенно у пациентов детского и подросткового возраста. У них заболевание прогрессирует гораздо быстрее, а эффективность иммуносупрессивной терапии ниже.

Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в течение 5 лет после установления диагноза цирроза печени составляет 4–7%. Таким образом, этот риск ниже, чем риск развития холангиокарциномы у больных первичным склерозирующим холангитом, и примерно соответствует риску развития ГЦК при первичном билиарном циррозе.

11. Трансплантация печени

Показания к трансплантации печени определяются отсутствием эффекта от иммуносупрессивной терапии и в меньшей степени – стадией заболевания, поскольку даже пациенты с декомпенсированным циррозом печени хорошо отвечают на иммуносупрессивную терапию. Если на фоне консервативного лечения, проводимого в течение 3–4 лет, не удается добиться ремиссии, необходимо решать вопрос о трансплантации печени, поскольку шансы на достижение ремиссии в данном случае минимальны.

Примерно для 20% больных с аутоиммунным гепатитом трансплантация печени остается последней возможностью лечения. В эту группу входят пациенты, у которых консервативная терапия неэффективна, а также больные на терминальной стадии заболевания. Показатели 5-летней выживаемости больных аутоиммунным гепатитом

после трансплантации печени составляют 80% и соответствуют таковым у пациентов с первичным билиарным циррозом.

Рецидив аутоиммунного гепатита в трансплантате отмечается у 26–42% больных (у детей – чаще, чем у взрослых). Большинство рецидивов наблюдается в первые 5 лет после трансплантации. Адекватная иммуносупрессивная терапия, проводимая после операции, не всегда позволяет предотвратить их развитие. Выявление у больных аутоантител после операции еще не означает рецидив заболевания. Примерно у 50% пациентов, у которых после операции обнаруживаются аутоантитела, признаки рецидива аутоиммунного гепатита отсутствуют.

12. Overlap-синдром

12. 1. Определение

Overlap-синдром характеризуется одновременным наличием признаков двух различных заболеваний печени: например, АИГ и ПБЦ или АИГ и ПСХ. В настоящее время нет единого определения этого синдрома. Однако в любом случае об overlap-синдроме можно говорить в тех случаях, когда при тщательной оценке всех биохимических, серологических, иммунологических и гистологических данных обнаруживаются признаки аутоиммунного гепатита и одного из двух упомянутых выше заболеваний. Если у больного с АИГ выявляются антимитохондриальные антитела (АМА) в относительно низких концентрациях, или же если у пациента с ПБЦ обнаруживаются антинуклеарные антитела (АНА), можно с уверенностью констатировать наличие overlap-синдрома. Не исключено, однако, что это всего лишь проявление неспецифической реакции.

Overlap-синдром АИГ/ПБЦ наблюдается примерно в 10% всех случаев хронических заболеваний печени, overlapсиндром АИГ/ПСХ – несколько реже (в 6% случаев). Так называемый АМА-негативный ПБЦ (около 10% всех случаев ПБЦ), для обозначения которого используется еще (в качестве синонима) термин «аутоиммунный холангит»,

так же может рассматриваться как проявление overlap-синдрома, поскольку при этом заболевании, с одной стороны, отсутствуют АМА, а, с другой стороны, выявляются АНА и даже АГМ. Возможность существования overlap-синдрома между АИГ и криптогенным циррозом печени, а так же между АИГ и вирусным гепатитом С остается в настоящее время предметом дискуссий. В табл. 27 представлены характерные признаки наиболее значимых вариантов overlap-синдрома.

12. 2. Лечение overlap-синдрома

При overlap-синдроме АИГ и ПБЦ применяется комбинация преднизона (по описанной выше схеме) и урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 14 ± 2 мг/кг массы тела в сутки.

Лечение overlap-синдрома АИГ/ПСХ представляется более сложным, поскольку кортикостероиды могут реально вызвать обострение холангита. Рекомендуется начинать терапию с применения УДХК в дозе 20–25 мг/кг массы тела в сутки с возможным добавлением азатиоприна в дозе 50–100 мг в сутки в тех случаях, когда монотерапия УДХК оказывается недостаточно эффективной. Из-за возможности развития выраженного стенозирования желчных протоков эти больные требуют более частого динамического наблюдения, чем пациенты с ПБЦ. Это позволяет своевременно выявить проблемы, которые могут возникнуть на фоне комбинированной терапии. В случае стенозирования желчных протоков у таких больных, им – как и пациентам с ПСХ – может потребоваться проведение эндоскопической дилатации.

При overlap-синдроме АИГ и HCV лечение заключается в назначении кортикостероидов при доминировании аутоиммунных проявлений. Если же доминируют проявления хронического вирусного гепатита С, определяется большое число копий вируса в 1 мл и подтип вируса 2 или 3, то назначается лечение интерфероном и рибавирином. Лечение больных с АИГ и HCV должно проводиться под строгим контролем. Поскольку существует

риск того, что интерферонотерапия может привести к усилению АИГ, переходу вирусного гепатита в АИГ и к обострению одновременно существующих аутоиммунных заболеваний других органов.

Табл. 27

Варианты аутоиммунного гепатита (overlap-синдром)

• Overlap-синдром

1. **АИГ + ПБЦ:** АМА- (АНА-, АГМ-) позитивный, гистологические признаки ПБЦ и АИГ, IgM > IgG, HLA DR3 и DR4 (как при АИГ)
2. **АИГ + ПБЦ** (= АИХ [аутоиммунный холангит]) : АМА-негативный, часто выявляются АНА и АГМ, гистологическая картина как при ПБЦ, HLA DR3 и DR4 (как при АИГ), DR8 – отсутствует
3. **АИГ + ПСХ:** АНА, АГМ, p-ANC А-позитивный, уровень IgM повышен, доминирует гистологическая картина ПСХ, реже – АИГ, данные ЭРХПГ и МР-холангиографии как при ПСХ, ассоциирован с язвенным колитом

• Неклассифицируемые заболевания

Криптогенный хронический гепатит

• Изменение диагноза

ПБЦ > АИГ

АИГ > ПСХ

13. Заключение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой хроническое заболевание печени, которое при отсутствии терапии прогрессирует с исходом в цирроз печени. Заболевание характеризуется повышением уровня сывороточных трансаминаз, появлением типичных (но не специфичных по отношению к заболеванию или органу) аутоантител, а также повышением уровня гамма-глобулинов. Хороший эффект при АИГ дает применение иммуносупрессивных препаратов. При аутоиммунном гепатите, как и при других хронических заболеваниях печени, основные клинические симптомы не являются специфичными и могут вообще отсутствовать. Наиболее

частыми из них являются общая слабость и снижение физической активности.

Лечение АИГ включает в себя применение кортикостероидов, которые могут комбинироваться с азатиоприном. При резистентных формах заболевания могут оказаться эффективными новые иммуносупрессивные препараты, применяющиеся в трансплантологии. Перспективно применение топического кортикостероида будесонида (Буденофалька®), отличающегося существенно более низким уровнем побочных эффектов при высокой терапевтической эффективности. При последовательном лечении ожидаемая продолжительность жизни больных АИГ не отличается от таковой у здоровых людей. Побочные эффекты терапии хорошо изучены и легко устраняются.

Одной из проблем, способной вызвать диагностические и терапевтические трудности, является т. н. overlap-синдром. Этот диагноз ставится в тех случаях, когда у одного больного одновременно выявляются признаки АИГ и первичного билиарного цирроза (ПБЦ) или первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Хороший эффект у таких пациентов дает комбинированное применение кортикостероидов, азатиоприна и урсодеоксихолевой кислоты. У больных с overlap-синдромом АИГ и ПСХ при развитии выраженных стенозов желчных протоков эффективным может оказаться эндоскопическая дилатация желчных протоков.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (синонимы: «жирная» печень, «жировая печень», жировая дистрофия печени, жировая дегенерация печени, стеатоз печени) объединяет спектр хронических клинико-морфологических изменений печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз. В отличие от алкогольной

болезни печени НАЖБП развивается у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах (более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г - для женщин).

Коды по МКБ-10. Учитывая стадийность развития НАЖБП, можно использовать несколько кодов МКБ-10: К76. 0 - жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках; К73. 0 (К73. 0, Л73. 9) - хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках; К74. 6- другой и неуточненный цирроз печени.

Актуальность. Сведения о распространенности НАЖБП основываются на результатах широких эпидемиологических исследований, согласно которым стеатоз печени и НАСГ характерны для всех возрастных групп населения, включая детей. В различных странах НАЖБП болеют 3-24% населения. Среди людей с избыточной массой тела частота выявления различных форм НАЖБП составляет 58-74%, а при патологическом ожирении она равна 95-100%. Наиболее часто НАЖБП диагностируют у лиц в возрасте 40-60 лет.

У 10-15% пациентов стеатоз печени переходит в НАСГ. Среди лиц с избыточной массой тела частота выявления стеатогепатита в 10-20 раз выше, чем среди людей с нормальной массой тела. Тесная связь НАЖБП, или инсулинорезистентного метаболически опосредованного заболевания печени, с избыточной массой тела дает основание рассматривать эту патологию как печеночный компонент метаболического синдрома. В ряде работ показано, что сочетание инсулинорезистентности и абдоминального ожирения существенно повышает риск перехода стеатогепатита в цирроз печени. Кроме того, известно, что стеатоз печени часто ассоциируется с вирусным поражением печени, особенно с 3 генотипом хронического вирусного гепатита С, что связано с прямым действием вируса, который модулирует экспрессию клеточных генов и передачу внутриклеточных сигналов,

включая активацию митоген-активируемой протеинкиназы и транскрипционного фактора активирующего протеина-1.

Согласно, данным DigestiveDiseaseWeek 2010, НАЖБП занимает 3 место как причина циррозов печени, уступая вирусному гепатиту С и алкогольной болезни печени. В Республике Узбекистан по данным скрининговых исследований, проведенных в 2010 году в Ташкенте, признаки поражения гепатобилиарной системы обнаруживаются у 65-70% пациентов, обратившихся на приём не к гастроэнтерологу.

Этиологические факторы развития НАЖБП следующие:

- нарушение процессов пищеварения и всасывания (желудочные и тонкокишечные анастомозы, избыточное питание, голодание, мальабсорбция, парентеральное питание)
- метаболические расстройства (сахарный диабет (СД), подагра, гиперлипидемия)
- действие лекарственных препаратов, химических субстанций, фитотоксинов, токсинов грибов
- инфекции (хронический вирусный гепатит С, избыточный бактериальный рост в кишечнике, язвенный колит, болезнь Крона, туберкулёз и др.)
- кислородная недостаточность (анемия, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность)
- эндокринопатии (гипотиреоз, СД, синдром Кушинга идр.)
- беременность
- криптогенный (неясной этиологии)

Патогенез НАЖБП - сложный многофакторный процесс. В качестве главных звеньев в патогенезе рассматривают инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов – регуляторов жирового обмена (лептин, адипонектин и др.).

В патогенезе НАЖБП играют роль следующие факторы:

1. Экзогенные факторы – увеличение поступления в печень из кишечника:

a) липидов и продуктов их гидролиза (жирных кислот); b) глюкозы, фруктозы, галактозы – субстратов для синтеза триглицеридов.

2. Эндогенные факторы, способствующие накоплению жирных кислот в гепатоцитах:

a) липолиз периферического жира (усиливают: кортизол, катехоламины, кофеин, никотин,алкоголь и др.);
b) нарушение окисления жирных кислот в гепатоцитах.

3. Усиление синтеза липидов в гепатоцитах в результате:

a) избыточной концентрации жирных кислот, моносахаридов;
b) нарушения глюконеогенеза.

4. Нарушение выведения триглицеридов из гепатоцитов в результате:

a) снижения продукции апопротеинов В, С1-С3, Е (дефицит аминокислот, нарушение их состава и др.);
b) снижения синтеза ЛПОНП (дефицит липотропных факторов, блокада ферментов, участвующих в их синтезе, снижение энергетического потенциала клетки и др.)

Факторы, способствующие проявлению феномена инсулинорезистентности - наследственность, избыточное развитие жировой ткани, недостаточная физическая активность, переедание.

Для объяснения механизма повреждения печени при НАЖБП предложена теория «двух толчков» («two-hitsmodel») (рисунок 15).

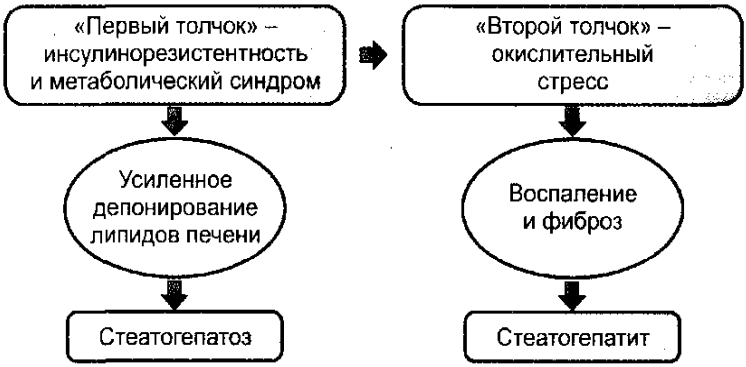


Рис. 15. Патогенез НАЖБП: теория «двух толчков».

Избыточное накопление жира в гепатоцитах представляет собой «первый толчок» (рисунок 16). Дефицит аденозинтрифосфата, перекисное окисление липидов, накопление высокотоксичного малонового диальдегида приводит к развитию окислительного стресса - «второй толчок» (рисунок 3).

Таким образом, механизмы повреждения гепатоцитов при стеатозе печени следующие:

- накопление жира повышает чувствительность гепатоцита к токсическим влияниям
- окислительный стресс усиливает окисление жирных кислот, повышает активность цитохрома
- увеличение содержания токсических биометаболитов в гепатоцитах и поступление бактерий и токсинов из кишечника
- увеличение продукции провоспалительных цитокинов некроз гепатоцитов + воспалительная инфильтрация активация клеток Ито с избыточной продукцией компонентов соединительной ткани фиброз, цирроз.

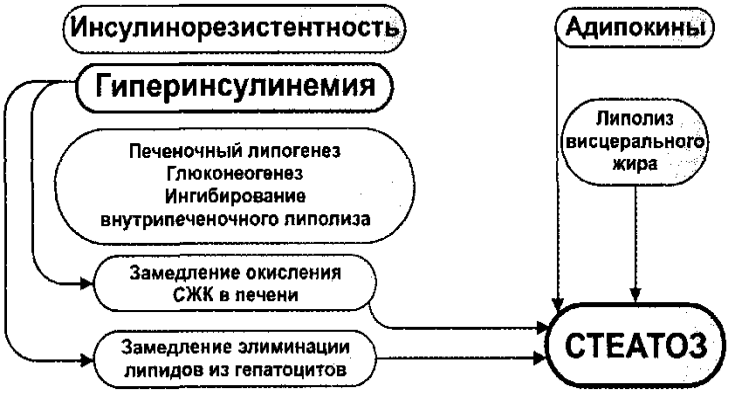


Рис.16. «Первый толчок» в патогенезе НАЖБП: усиленное депонирование жира в печени.

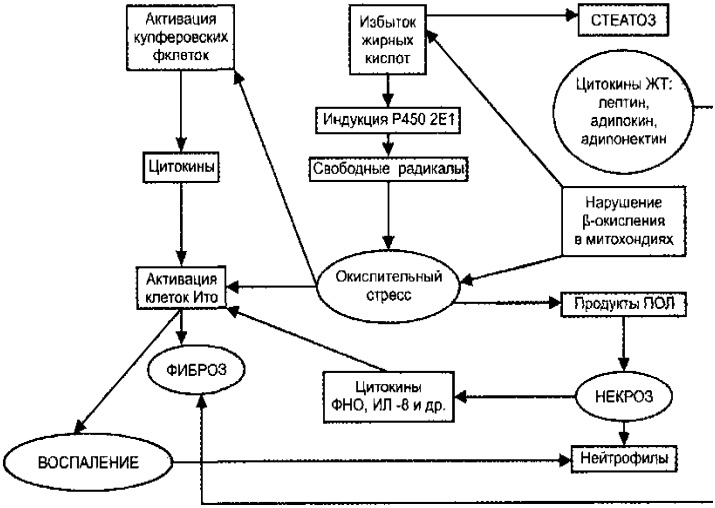


Рис.17. «Второй толчок» в патогенезе НАЖБП: окислительный стресс.

Важную роль в патогенезе НАЖБП играют генетические факторы. К одним из кандидатных генов, вовлеченных в патогенез, относится ген PNPLA3.

РСНПМЦТ и МР проводилось исследование по изучению ассоциации полиморфизма rs738409 гена PNPLA3 с НАЖБП у 73 пациентов и 37 здоровых лиц узбекской национальности. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs738409 гена PNPLA3 (таб. 28 и 29) выявил статистически значимое (p= 0. 03 по критерию $\chi 2$ Пирсона по аддитивной модели наследования и p= 0. 02 по критерию $\chi 2$ Пирсона по рецессивной модели наследования) увеличение частоты встречаемости монозигот GG у больных (45,2%) по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц (21,6%). Отношение шансов (OR), отражающее степень относительного риска развития НАЖБП для носителей генотипа GG гена PNPLA3, составило 2. 99 ($CI_{95\%}$1. 21 – 7. 42).

Аддитивная модель наследования
(тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов,
xi = [0,1,2], df = 1)

Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n = 73	n = 37			знач.	95% CI
Генотип *C/C*	0.315	0.459	4.82	0.03	0.54	0.24 – 1.22
Генотип *C/G*	0.233	0.324			0.63	0.26 – 1.52
Генотип *G/G*	0.452	0.216			2.99	1.21 – 7.42

Рецессивная модель наследования
(тест хи-квадрат, df = 1)

Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n = 73	n = 37			знач.	95% CI
Генотип *C/C+C/G*	0.548	0.784	5.84	0.02	0.33	0.13 – 0.83
Генотип *G/G*	0.452	0.216			2.99	1.21 – 7.42

Таблица 28 и 29. Результаты статистического анализа генетической ассоциации

Результаты исследования указывали, что генотип GG (Met/Met) гена PNPLA3 ассоциирован с развитием НАЖБП в узбекской популяции. Молекулярно-генетический способ прогнозирования возникновения НАЖБП с использованием данного генетического маркера позволит выявлять предрасположенность к НАЖБП в любом возрасте, практически с рождения человека, так как геном конкретного индивида не меняется в течение жизни. Кроме того, предрасположенность к НАЖБП может быть установлена при отсутствии каких-либо клинических или биохимических проявлений, т.е. на самом раннем доклиническом этапе развития патологии.

Таким образом, является целесообразным включить тестирование данного полиморфизма в скрининговые программы профилактики НАЖБП в Узбекистане.

Классификация НАЖБП

Выделяют три основные клинико-морфологические формы НАЖБП:

• стеатоз печени (стеатогепатоз)

•неалкогольный стеатогепатит

•цирроз печени как исход неалкогольного стеатогепатита

Клиническая картина НАЖБП чаще всего неспецифична. Пациенты предъявляют жалобы на повышенную утомляемость, ноющую боль или дискомфорт в правом подреберье без отчетливой связи с приемом пищи. Нередко наблюдается бессимптомное течение заболевания, при котором признаки НАЖБП выявляют случайно при лабораторно-инструментальном обследовании. На стадии цирроза выявляются симптомы развития печеночной недостаточности и портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, «печеночные знаки», умеренная желтуха, повышенная кровоточивость и т. д. Кожный зуд для НАЖБП нехарактерен.

Объективно можно выявить признаки метаболических нарушений - избыточный вес, симптомы нарушения обмена глюкозы, артериальную гипертензию. При перкуссии и пальпации у пациентов без выраженного фиброза печени обнаруживают умеренное увеличение ее размеров, закругленный край, иногда тестоватую консистенцию. При выраженном фиброзе печень становится плотной, край – неровным. На стадии цирроза могут отмечаться увеличение размеров селезенки и асцит.

Лабораторно-инструментальные исследования. В *биохимическом анализе крови* выявляется повышение трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина. При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке обычно не превышает норму более чем в 4-5 раз. В большинстве случаев превалирует активность АлАТ. Соотношение АсАТ/АлАТ более 2 говорит об алкогольном поражении печени, более 4,5 - о болезни Вильсона-Коновалова. Однако степень повышения активности трансаминаз не является точным показателем тяжести процесса и не имеет отчетливой корреляции с выраженностью стеатоза и фиброза печени. В ряде случаев отмечается изолированное повышение активности ГГТ до 2-х норм, умеренное увеличение содержания общего билирубина до 1,5-2-х норм. На стадии цирроза отмечается уменьшение содержания альбумина.

Липидный профиль. Дислипидемия - характерный признак НАЖБП, особенно развивающийся в рамках метаболического синдрома. Отмечается увеличение содержания триглицеридов (более 1,7 ммоль/л) и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 0,9 ммоль/л у мужчин и менее 1,0 ммоль/л у женщин.

Ультразвуковое исследование. Чувствительность метода составляет 49-100% и зависит от веса, количества жира в гепатоцитах (при количестве >33%) и индекса массы тела (ИМТ) : при ИМТ до 30 кг/м^2 чувствительность - до 100 %, при ИМТ выше 30 кг/м^2 чувствительность метода падает.

При УЗИ выявляются следующие признаки жировой дистрофии печени: при стеатозе и стеатогепатите - диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы, нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала I-II ст., а при циррозе печени - дистальное затухание эхосигнала III-IV ст., расширение диаметра воротной и селезеночной вены, спленомегалия, асцит.

В диагностике НАЖБП можно использовать методы визуализации печени - *компьютерную и магниторезонансную томографию* (КТ и МРТ). Диагностическими признаками НАЖБП при проведении КТ служат: снижение рентгеноплотности печени на 3-5 HU (в норме 50-75 HU); рентгеноплотность печени меньше рентгеноплотности селезенки; высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с плотностью печеночной ткани. При проведении МРТ очаги снижения интенсивности сигнала на Т1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени. Однако эти методы нельзя использовать при дифференцировании стеатоза печени и НАСГ.

Биопсия печени позволяет с высокой степенью достоверности провести дифференциальную диагностику стеатоза и НАСГ, установить стадию фиброза и на основании результатов гистологического исследования прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени. Показания к проведению биопсии определяют индивидуально. В большинстве случаев вопрос об исследовании следует рассматривать при активности трансаминаз, в 2 раза превышающей верхний предел нормальных значений. Повторная биопсия может быть выполнена через 4-5 лет для контроля развития фиброза. Разработана шкала оценки активности НАЖБП (NAFLDactivityscore - NAS), которая позволяет провести комплексную оценку морфологических изменений печени (в баллах) и объединяет такие критерии, как выраженность

стеатоза (0-3 балла), лобулярного воспаления (0-3 балла) и баллонной дистрофии гепатоцитов (0-2 балла) (таблица 30).

Табл. 30

Шкала оценки активности НАЖБП и стадии фиброза

Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLDactivityscore - NAS)			
Характеристика	**Балл**	**Выраженность**	**Описание и комментарий**
Стеатоз (при небольшом и умеренном увеличении)	**0** **1** **2** **3**	<5% 5-33% >33-66% >66%	Учитывают площадь долек, вовлеченных в жировую дистрофию
Внутридольковая воспалительная инфильтрация (при увеличении 200)	**0** **1** **2** **3**	Отсутствует <2 фокусов 2-4 фокуса >4 фокусов	Наличие ацидофильных телец и инфильтрации портальных трактов не учитывают
Баллонная дистрофия гепатоцитов	**0** **1** **2**	Отсутствует Поражение отдельных клеток Поражение большого количества клеток/ выраженная дистрофия	При выраженной баллонной дистрофии также обнаруживают тельца Мэллори, которые отдельно не оценивают
Стадия фиброза (оценивают отдельно)			
	0	Отсутствует	
	I	Перисинусоидальный или перипортальный	

	I A	Перисинусоидальный/ перицеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый	«Деликатный» фиброз
	I B	Перисинусоидальный/ перицеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, распространенный	«Плотный» фиброз
	I C	Портальный/перипортальный	Портальный/ перипортальный фиброз без сопутствующего перицеллюлярного/ перисинусоидального фиброза
	II	Перисинусоидальный и портальный/перипортальный	
	III	Мостовидный	
	IV	Цирроз	

Таким образом, биопсия печени остается «золотым стандартом», однако она инвазивна, а также могут быть ошибки при взятии фрагмента.

Тест «Фибромакс» является неинвазивным методом, позволяющим на основании специального математического расчёта, в который включают биохимические показатели крови и антропометрические данные, установить диагноз НАЖБП, активность некротически-воспалительного процесса, стадию фиброза печени, а также исключить вероятность алкогольной болезни печени. Анализируемые

показатели крови включают a_2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ, общий билирубин, АлАТ, АсАТ, глюкозу крови натощак, ТП, общий холестерин. Тест обладает высокой точностью, однако имеется ряд ограничений для его применения.

Эластометрия позволяет проводить неинвазивную оценку выраженности фиброза, однако в клинической практике применяется редко.

Диагностика. В процессе обследования необходимо исключить другие причины поражения печени, в том числе вирусной этиологии, аутоиммунный гепатит, алкогольную болезнь печени, лекарственную гепатопатию.

Общий план обследования пациента с целью установления диагноза НАЖБП включает:

1. Оценку антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ.
2. Общий анализ крови, общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ, альбумин, общий билирубин).
4. Коагулограмму (протромбиновое время).
5. Определение глюкозы, инсулина в крови и расчет показателя HOMA-IR.
6. Исследование липидного профиля (триглицериды (ТГ), ХСЛПОНП, ХСЛПВП).
7. Исключение вирусного поражения печени методами ИФА (HBsAg, anti-HCV), ПЦР (HBVDNA, HCVRNA).
8. Исключение аутоиммунного поражения печени (ANA, ASMA, AMA).
9. УЗИ органов брюшной полости.
10. Биопсию печени или проведение теста «Фибромакс».

Диагностика ожирения. Ожирение, особенно абдоминальное -один из наиболее важных факторов риска развития НАЖБП.

Расчет индекса массы тела. ИМТ (индекс Кетле) рассчитывается по формуле: ИМТ (кг/м^2) = Масса тела (кг) / (Рост (м))^2. По показателю ИМТ можно определить степень ожирения и риска сопутствующих заболеваний (чаще сердечно-сосудистых) (таблица 31).

Табл. 31

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Типы массы тела	ИМТ, кг/м^2	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40	Чрезвычайно высокий

Однако известно, что важным показателем, помимо ИМТ, является анатомическое расположение жира. Подкожно-жировая клетчатка в области живота и висцеральный жир брюшной полости свидетельствуют об абдоминальном ожирении. Для установления типа ожирения определяют три показателя: ОТ, ОБ, соотношение ОТ/ОБ. ОТ измеряют в положении стоя на уровне пупка - на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер, ОБ - на уровне больших вертелов бедренных костей.

Для абдоминального (висцерального) ожирения характерны:

- ОТ у мужчин - более 94 см, у женщин - более 80 см,
- ОТ/ОБ у мужчин - более 1,0, у женщин - более 0,85.

На стадии цирроза печени антропометрические показатели утрачивают свою информативность.

Диагностика инсулинорезистентности

Инсулинорезистентность характеризуется увеличением содержания инсулина в крови при нормальном или повышенном уровне глюкозы. Для выявления инсулинорезистентности можно использовать следующие показатели.

Уровень инсулина в плазме натощак. Значение показателя больше 18 мкЕД/мл расценивают как базальную гиперинсулинемию; одновременное определение уровня С-пептида в крови подтверждает полученный результат.

Гомеостатическая модельная оценка (расчет показателя HOMA-IR - HomeostasisModelAssessment-lnsulinoResistanse) : HOMA-IR = Содержание инсулина в плазме натощак (мкЕД/мл) х Уровень глюкозы в плазме натощак (ммоль/л) /22,5. При инсулинорезистентности HOMA-IR>2,27.

Индекс Саго- соотношение содержания глюкозы (ммоль/л) и инсулина (мкЕД/мл) в плазме натощак. При инсулинорезистентности индекс Саго <0,33.

Нарушения обмена глюкозы при НАЖБП представлены СД, нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушением гликемии натощак.

Исследования углеводного обмена включают: определение гликемии натощак и спустя 2 ч после нагрузки глюкозой и оценку толерантности к глюкозе на основании показателей теста толерантности к глюкозе (ТТГ), который проводят на фоне привычного пищевого рациона как минимум в течение 3-х предшествующих дней: после измерения уровня гликемии натощак пациенту предлагают принять 75 г растворенной глюкозы, а затем через 2 ч определяют уровень глюкозы в крови. Оценка показателей гликемии и выявление случаев НТГ проводится по общепринятым диагностическим критериям СД и других нарушений углеводного обмена (таблица 32). Согласно этой классификации за НТГ принимаются следующие

случаи: гипергликемия натощак (уровень глюкозы натощак >5,6 ммоль/л и <6,1 ммоль/л при уровне гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой <7,8 ммоль/л); гипергликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой (уровень глюкозы >7,8 ммоль/л и <11,1 ммоль/л при нормальном уровне гликемии натощак). В группу с СД отнесены случаи гипергликемии натощак >6,1 ммоль/л и через 2 часа после нагрузки глюкозой >11,1 ммоль/л.

Выявление нарушения обмена глюкозы и/или инсулинорезистентности в сочетании с двумя и более факторами риска дает основание поставить диагноз метаболический синдром (таблица 33).

Табл. 32

Диагностические критерии СД и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999).

	Концентрация глюкозы, ммоль/л (мг/дл)			
	Цельная кровь		**Плазма крови**	
	Венозная	**Капиллярная**	**Венозная**	**Капиллярная**
Сахарный диабет				
Натощак	>6,1 (>110)	>6,1 (>110)	>7,0 (>126)	>7,0 (>126)
Через 2 ч после нагрузки глюкозой	>10,0 (>180)	>11,1 (>200)	>11,1 (>200)	>12,2 (>220)
Нарушение толерантности к глюкозе				
Натощак	>6,1 (<110)	<6,1 (<110)	<7,0 (<126)	<7,0 (<126)

Через 2 ч после нагрузки глюкозой	>6,7 (>120), но<10,0 (<180)	>7,8 (>140), но<11,1 (<200)	>7,8 (>140), но<11,1 (<200)	>8,9 (>160), но<12,2 (<220)
Нарушенная гликемия натощак				
Натощак **Через 2 ч после нагрузки глюкозой (если определяется)**	>5,6 (>100), но<6,1 (<110) <6,7 (<120)	>5,6 (>100), но<6,1 (<110) <7,8 (<140)	>6,1 (>100), но<7,0 (<126) <7,8 (<140)	>6,1 (>110), но<7,0 (<126) <8,9 (<160)

Табл. 33

Определение метаболического синдрома (InternationalDiabetesFederation, 2006)

Факторы риска	**Диагностические критерии**
Абдоминальное ожирение	ОТ: у мужчин >94 см, у женщин >80 см ИМТ >30 кг/м^2 и/или ОТ/ОБ: у мужчин >0,9, у женщин >0, 85
+ два любых признака	
Гипертригпицеридемия	Уровень ТГ >1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Гипоальфахолестеринемия	Уровень ХС ЛПВП: у мужчин <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин <1,2 ммоль/л (50 мг/дл)
Артериальная гипертензия	>130/85ммрт. ст.
Уровень глюкозы в крови	Более 5,6 ммоль/л (100 мг/дл)

Дифференциальную диагностику НАЖБП проводят со следующими заболеваниями.

Алкогольная болезнь печени. Проводят тщательный сбор анамнеза, беседу с родственниками, используют тест-анкеты для идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя. Необходимо обратить внимание на дозу алкоголя. Критичной является доза алкоголя 20 г/сутки (у женщин) - 40 г/сутки (у мужчин). Маркерами алкогольного поражения печени являются показатели ГГТ (может превышать 10 норм), средний объем эритроцитов периферической крови (более 95 мкм^3), коэффициент де Ритиса (соотношение активности АсАТ/ АлАТ может быть больше 2 при отсутствии цирроза печени), увеличение IgA и углеводно-дефицитного трансферрина.

Проявления хронической алкогольной интоксикации определяют *по модифицированному тесту «Сетка LeGo»:*

1. Ожирение.
2. Дефицит массы тела.
3. Транзиторная артериальная гипертония.
4. Тремор.
5. Полинейропатия.
6. Мышечная атрофия.
7. Гипергидроз.
8. Гинекомастия.
9. Увеличение околоушных желез.
10. Обложенный язык.
11. Наличие татуировки.
12. Контрактура Дюпюитрена.
13. Венозное полнокровие конъюнктивы.
14. Гиперемия лица с расширением сети кожных капилляров.
15. Гепатомегалия.
16. Телеангиоэктазии.
17. Пальмарная эритема.
18. Следы травм, ожогов, костных переломов, отморожений.

Модифицированный тест *«Сетка LeGo»* оценивается следующим образом:

- один, реже 2 или 3 признака можно обнаружить у непьющих или малопьющих людей
- 7 и более признаков свидетельствуют в пользу регулярного употребления алкоголя

Также используется *опросник CAGE (Cut Annoy Guilty Eyer-opener) :*

1. Возникало ли у Вас ощущение, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?
2. Возникало ли у Вас раздражение, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?
3. Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?

4. Возникало ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего место употребления алкогольных напитков?

Дефицит а1антитрипсина. Оценивают фракцию *а1*-глобулинов в электрофорезе белков сыворотке крови.

Аутоиммунные заболевания печени. Показано определение аутоантител -ANA, AMA, ASMA в сыворотке крови.

Лекарственные поражения печени. Проводят тщательный сбор анамнеза. Оценивают прием гепатотоксических препаратов (таблица 34) :

Табл. 34

Гепатотоксические препараты

Фармакотерапевтическая группа	**Препараты**
Антибактериальные средства	Амоксициллин/клавупановая кислота, рифампицин, тетрациклины, макролиды, линкозамиды, нитрофураны, сульфаниламиды, ко-тримоксазол
Противогрибковые средства	Флуконазол, итраконазоп, кетоконазол, гризеофульвин
Противотуберкулезные средства	Изониазид и другие производные ГИНК, рифабутин, пиразинамид, капреомицин, этионамид, протионамид
Противопротозойные и противогельминтные средства	Мефлохин, абендазол, диэтилкарбамазин, хлоксил
Противовирусные средства	Ганцикловир, антиретровирусные препараты
Психотропные средства	Фенотиазины, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО
Противосудорожные средства	Фенитоин, вальпроевая кислота, карбамазепин, фенобарбитал
Средства для наркоза	Галотан, барбитураты и др.
Гормональные и антигормональные средства	Кортикостероиды, пероральные контрацептивы, анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, тамоксифен, проприлтиоурацил

Противодиабетические средства	Производные сульфонилмочевины, акарбоза, росиглитазон
Анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства	Парацетамол, салицилаты, индометацин, диклофенак, фенилбутазон, нимесулид
Сердечно-сосудистые средства	Метилдопа, лабеталол, доксазозин, хинидин, амиодарон, спиронолактон, ацетазоламид
Витамины	Витамин А, ниацин
Противоопухолевые препараты	Большинство
Препараты других групп	H_2-гистаминоблокаторы, 5-аминосалициловая кислота, лефлуномид, колхицин, метотрексат, азатиоприн, аллопуринол, дисульфирам, препараты золота, дапсон, этретинат, дантролен

Наследственный гемохроматоз. Определяют содержание сывороточного ферритина и процента насыщения сывороточного транс-феррина.

Вирус-ассоциированые заболевания печени (вирусные гепатиты А, В, С, Д, Е). Проводят тщательный сбор анамнеза. Определяют анти-HAVIgM, HBsAg, HBcorAb, анти-HCV, анти-HDV, HDVRNA, анти-HEVIgM методами ИФА или ПЦР в сыворотке крови.

Целиакия (спру). При наличии клинических признаков (нарушение дефекации и синдром мальабсорбции) проводят определение антител к эндомизию и тканевой трансглютаминазе в сыворотке крови.

Болезнь Вильсона-Коновалова. Пациентам в возрасте до 40 лет с неуточненным заболеванием печени показано определение сывороточного церулоплазмина, суточную экскрецию меди с мочой.

Лечение НАЖБП

Задачи лечения НАЖБП:

- предотвращение прогрессирования болезни до стадии цирроза печени и печеночно-клеточной недостаточности
- уменьшение выраженности инсулинорезистентности

- снижение активности сывороточных трансаминаз
- уменьшение выраженности стеатоза печени
- повышение качества жизни больных

Основные направления лечения НАЖБП:

- изменение образа жизни, включающее правильное питание и увеличение физической активности с целью нормализации массы тела и уменьшения выраженности периферической инсулинорезистентности
- уменьшение массы тела, в том числе с применением лекарственных средств
- применение средств, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину (инсулиносинтетайзеров)

Изменение образа жизни и нормализация массы тела. Правильное питание, физическая активность и нормализация массы тела - основные составляющие лечения НАЖБП. Основным и наиболее физиологичным методом лечения является рациональное питание, которому должны уделять внимание не только лица, уже страдающие ожирением, но и те, у которых имеется наследственная предрасположенность к нему. Нельзя использовать голодание, поскольку при этом человек не получает глюкозу - основной источник энергии и переходит на альтернативный источник питания - жиры. В результате распада собственных жировых депо происходит накопление свободных жирных кислот, а их избыток распадается с образованием кетоновых тел. Резкое ограничение калорийности на короткий срок способствует компенсаторному снижению скорости основного обмена и быстрой прибавке веса после прекращения данного диетического режима. Для нормализации массы тела необходимо уменьшение калорийности пищи, изменение пищевого рациона: снижение содержания жиров и легкоусвояемых углеводов и повышение содержания полиненасыщенных жирных кислот.

Для составления сбалансированной диеты нужно рассчитать количество калорий с учетом индивидуальных

энергозатрат. Для вычисления суточной потребности в калориях сначала рассчитывают скорость основного обмена в зависимости от пола, возраста и массы тела:

1. *Расчёт скорости основного обмена (формула №1) :*

- Женщины 18-30 лет: 0,0621 х Реальная масса тела в кг + 2,0357
- Женщины 31-60 лет: 0,0342 х Реальная масса тела в кг + 3,5377
- Женщины старше 60 лет: 0,0377 х Реальная масса тела в кг + 2,7545
- Мужчины 18-30 лет: 0,0630 х Реальная масса тела в кг + 2,8957
- Мужчины 31-60 лет: 0,0484 х Реальная масса тела в кг + 3,6534
- Мужчины старше 60 лет: 0,0491 х Реальная масса тела в кг + 2,4585

Полученный результат умножают на 240.

2. *Расчёт суммарного расхода энергии с поправкой на физическую активность (формула №2) :* Скорость основного обмена умножают на коэффициент, отражающий физическую активность:

- 1,1 - низкая активность
- 1,3 - умеренная активность
- 1,5 - высокая активность

Полученный результат отражает суточную потребность в килокалориях с учетом физической активности, рассчитанную индивидуально.

Для того чтобы постепенно уменьшить калорийность пищи на 500-600 ккал в сутки, нужно из числа полученной формулы №2 вычесть 500-600 ккал.

Например: женщина 35 лет, вес 100 кг, работа связана с высокими физическими нагрузками.

1. 0,0342 х 100 кг + 3,5377 = 6,9577 х 240 = 1669,848 = 1670
2. 1670х1,5 = 2505 ккал
3. 2505 - 500 =2005 ккал

Для того чтобы женщине в приведенном примере постепенно снизить вес, суточная калорийность её рациона не должна превышать 2005 ккал.

Очень важно повышение физической активности, которое следует расценивать как неотъемлемую часть программы по снижению веса. Оправданы умеренные физические нагрузки, например, ходьба в умеренном темпе по 40 минут не реже 5 раз в неделю (один час ходьбы сжигает 400 ккал).

Препараты, способствующие уменьшению массы тела.

Гипокалорийная диета и повышение физической активности являются основой программы по снижению веса, однако, не всегда только при их применении можно достичь желаемого результата. Поэтому в ряде случаев необходимо добавлять лекарственные препараты, снижающие вес. Показанием к их применению является:

- ИМТ >30 кг/м2 или
- ИМТ >27 кг/м2 в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2-го типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, артериальная гипертензия в сочетании с СД 2-го типа)

Лекарственные препараты для снижения веса подразделяются на группы: центрального действия, периферического действия и различного действия (гормон роста, андрогены). Большинство препаратов центрального действия, снижающих аппетит, было снято с производства из-за побочных эффектов, зачастую приводящих к гибели больных, наиболее тяжелым из которых являлось возникновение тяжелой легочной гипертензии. Эти эффекты возникали вследствие системного действия препаратов. Поэтому чаще назначают лекарственные препараты периферического действия.

Орлистат (Ксеникал) является ингибитором желудочно-кишечных липаз. Применяют внутрь по 120 мг 3

раза в сутки во время каждого основного приема пищи, содержащей жиры, или не позднее чем через 1 час после еды.

Сибутрамин (Меридиа) применяют по 10 мг 1 раз в сутки (утром), при плохой переносимости препарата возможен прием 5 мг; в случае недостаточной эффективности через 4 недели дозу увеличивают до 15 мг в сутки. Длительность терапии составляет 1 год. При лечении необходимо контролировать АД и пульс каждые 2 недели в первые 2 месяца лечения и затем 1 раз в месяц. У пациентов с артериальной гипертензией (АД выше 145/90 мм рт. ст.) контроль должен осуществляться тщательнее и чаще, а в случае дважды зарегистрированного АД выше 145/90 мм рт. ст. лечение препаратом следует прекратить.

Препараты, повышающие чувствительность к инсулину (инсулиносинтетайзеры). *Метформин (Диаформин, Глюкофарж, Сиофор)* - препарат выбора при лечении метаболического синдрома и СД 2-го типа, относящийся к группе гипогликемических средств. Особенностью действия метформина является его влияние на механизмы периферической инсулинорезистентности и процессы глюконеогенеза. В клетках печени он активирует АМФ-зависимую про-теинкиназу, что приводит к угнетению глюконеогенеза. В скелетных мышцах и жировой ткани препарат способствует фосфорилированию инсулинового рецептора, перемещению транспортера глюкозы GLUT-4 из микросомов в клеточную мембрану, в результате чего увеличивается захват глюкозы клетками и синтез гликогена в миоцитах. Метформин не приводит к развитию гипогликемических состояний, так как в отличие от других сахароснижающих средств не стимулирует секрецию инсулина. В жировой ткани препарат подавляет процессы липолиза и высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) в кровь, благодаря чему уменьшается их приток к печени. Метформин способствует уменьшению массы тела благодаря центральному анорексигенному действию и стимулирует (3-окисление СЖК, снижает концентрацию ТГ и ХС ЛПНП. *Противопоказания:* гипоксические состояния:

сердечная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем. *Режим дозирования:* по 500-850 мг 1-3 раза в сутки внутрь во время или непосредственно после еды под контролем глюкозы крови. Дозу увеличивают постепенно, начиная с 0,5-1 г в сутки. Продолжительность лечения - не менее года, хотя длительность приема препарата практически не ограничена.

Борьбу с дислипидемией проводят *гиполипидемическими препаратами.* Они представлены *фибратами* и *статинами.* Фибраты имеют низкую доказательную базу, в связи с этим чаще применяют статины. Действие статинов не ограничивается снижением холестерина в плазме крови. В настоящее время изучены плейотропные эффекты статинов. С целью коррекции дислипидемии при НАЖБП в сочетании с нарушением обмена глюкозы и артериальной гипертензией эффективны и безопасны *правостатин, симвастатин* и *аторвастатин* (Аторвакор, Эсколан) в суточной дозе 20-40 мг. В процессе лечения необходимо добиться целевых показателей обмена липидов у больных, у которых высок риск развития сердечно-сосудистых осложнений (общий холестерин - менее 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП - менее 2,5 ммоль/л, ХС ЛПВП у мужчин - более 1,0 ммоль/л, у женщин - более 1,2 ммоль/л, ТГ - менее 1,7 ммоль/л.). *Побочные эффекты:* диспепсические расстройства (запор, метеоризм, боли в животе), повышение печеночных ферментов (0,5-1,5% случаев), миопатии и миалгии (0,1-0,5% случаев), рабдомиолиз. Поскольку повышение ферментов отмечается в менее чем 2% случаев, в настоящее время статины считаются безопасными для пациентов с исходно повышенным уровнем аминотрансфераз.

Разработаны рекомендации Национальной липидной ассоциации США по вопросам безопасности лечения статинами:

- терапия статинами не требует жесткого регулярного контроля над активностью печеночных ферментов, однако необходимо систематическое наблюдение за

больным для того, чтобы не пропустить симптомов желтухи, усталости, недомогания, летаргии, гепатотоксичности;

- при необходимости нужно определить билирубин по фракциям; повышение уровня билирубина более важно при оценке медикаментозного повреждения печени, чем активность АлАТ, АсАТ;
- если появились признаки активного заболевания печени, статины нужно отменить;
- при повышении уровня ферментов АлАТ, АсАТ до трех верхних пределов нормы на терапии статинами, необходимости в их отмене нет;
- пациентам с хроническими заболеваниями печени, неалкогольным жировым гепатозом или неалкогольным стеатогепатитом терапия статинами не противопоказана в том случае, если уровень трансаминаз не превышает трех верхних пределов нормы.

Применение гепатопротекторов. Для купирования явлений воспаления, торможения фиброза, восстановления и нормализации функций печени при НАЖБП наиболее часто применяют следующие гепатопротективные препараты:

- α-липоевая кислота
- урсодезоксихолевая кислота
- эссенциальные фосфолипиды
- адеметионин
- экстракт артишока
- L-орнитина L-аспартат

α-липоевая кислота –обладает широким спектром фармакотерапевтических эффектов (рис. 18) и при НАЖБП в первую очередь воздействует на ключевой механизм развития заболевания – окислительный стресс. Антиоксидантное действие препарата состоит в непосредственной инактивации свободных радикалов и восстановлении эндогенных систем защиты от них – глутатионовой, витаминов С/Е, цистеин/цистин. В отличие от других антиоксидантов, содержащих тиоловые группы (глутатион, N-ацетилцистеин), α-липоевая кислота

подавляет синтез оксида азота гепатоцитами и клетками Купфера в ответ на эндогенные токсические воздействия. Способность препарата подавлять некротические реакции в печени тормозит развитие фиброза и снижает риск злокачественной трансформации гепатоцитов. Кроме того, антиоксидантный потенциал α-липоевой кислоты способствует более эффективной репарации молекул ДНК после повреждения в результате окислительного стресса. Препарат обладает выраженным гепатопротекторным и гиполипидемическим действием, а-липоевая кислота тормозит накопление липидов в печени, препятствуя ее жировой инфильтрации и дегенерации. Положительное липотропное действие а-липоевой кислоты обусловлено тем, что облегчается перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А. Препарат сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, снижает содержание холестерина и насыщенных жирных кислот в плазме, предотвращая развитие атеросклероза. Кроме того, она мобилизует жир из жирового депо организма с последующей его утилизацией в энергетическом обмене, нормализует активность трансаминаз, уменьшая их содержание в крови, а также способствует накоплению гликогена в печени, восстанавливая гликоген-образовательную функцию гепатоцитов. *Гипогликемический эффект* α-липоевой кислоты реализуется за счет усиления взаимодействия инсулина и рецепторов, повышения активности глюкозных транспортеров и внутриклеточного транспорта глюкозы, торможения процессов глюконеогенеза и кетогенеза, а также процессов избыточного неферментного гликирования. Указанный механизм действия обеспечивает отсутствие риска возникновения гипогликемических реакций, что делает возможным применение препарата как при СД, так и у больных с нормогликемией.

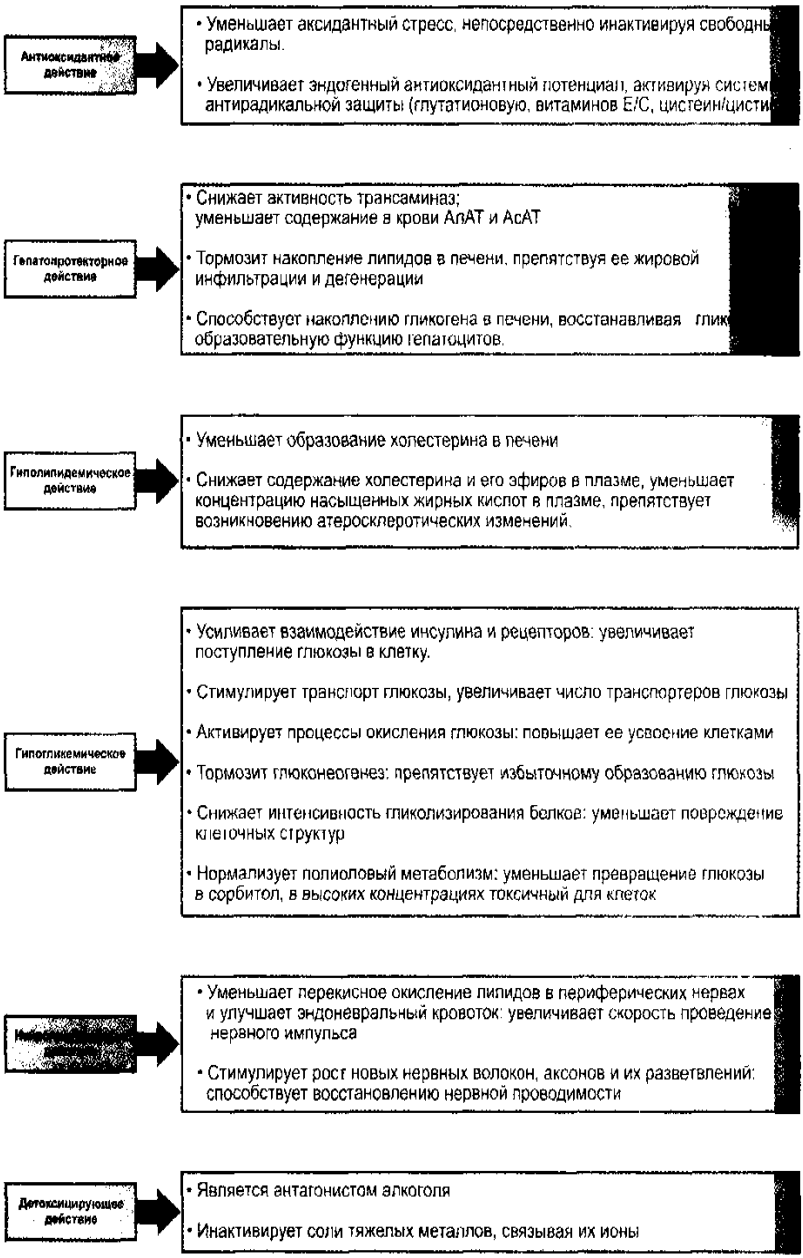

Антиоксидантное действие
• Уменьшает аксидантный стресс, непосредственно инактивируя свободны радикалы.
• Увеличивает эндогенный антиоксидантный потенциал, активируя систем антирадикальной защиты (глутатионовую, витаминов Е/С, цистеин/цисти
Гепатопротекторное действие
• Снижает активность трансаминаз; уменьшает содержание в крови АлАТ и АсАТ
• Тормозит накопление липидов в печени, препятствуя ее жировой инфильтрации и дегенерации
• Способствует накоплению гликогена в печени, восстанавливая глик образовательную функцию гепатоцитов.
Гиполипидемическое действие
• Уменьшает образование холестерина в печени
• Снижает содержание холестерина и его эфиров в плазме, уменьшает концентрацию насыщенных жирных кислот в плазме, препятствует возникновению атеросклеротических изменений.
Гипогликемическое действие
• Усиливает взаимодействие инсулина и рецепторов: увеличивает поступление глюкозы в клетку.
• Стимулирует транспорт глюкозы, увеличивает число транспортеров глюкозы
• Активирует процессы окисления глюкозы: повышает ее усвоение клетками
• Тормозит глюконеогенез: препятствует избыточному образованию глюкозы
• Снижает интенсивность гликолизирования белков: уменьшает повреждение клеточных структур
• Нормализует полиоловый метаболизм: уменьшает превращение глюкозы в сорбитол, в высоких концентрациях токсичный для клеток
• Уменьшает перекисное окисление липидов в периферических нервах и улучшает эндоневральный кровоток: увеличивает скорость проведение нервного импульса
• Стимулирует рост новых нервных волокон, аксонов и их разветвлений: способствует восстановлению нервной проводимости
Детоксицирующее действие
• Является антагонистом алкоголя
• Инактивирует соли тяжелых металлов, связывая их ионы

Рис. 18. Фармакотерапевтические эффекты α-липоевой кислоты

Режим дозирования: содержимое 1 или 2-х ампул (300 мг (10 мл) -600 мг (20 мл) смешивают с 200-250 мл физиологического раствора и вводят в виде внутривенных капельных инфузий в течение 20-30 минут 1 раз в сутки на протяжении 10-14 дней, затем назначают по 1-2 капсулы препарата (300-600 мг) 1 раз в сутки в течение 1-3 месяцев. Повторные курсы ступенчатой терапии а-липоевой кислотой проводят через каждые 6 месяцев.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК, Урсосан). В лечении НАЖБП используют следующие эффекты УДХК (рис. 5) :

- цитопротективное действие (стабилизация клеточных мембран); защита от повреждающего действия гепатотоксичных факторов (вирусы, лекарственные препараты, алкоголь, токсичные вещества)
- антиоксидантное действие (индукция синтеза глутатиона в гепатоцитах)
- антиапоптотическое действие (предупреждение преждевременного старения клеток)
- иммуномодулирующее (иммуносупрессивное) действие: снижение экспрессии HLAI класса на гепатоцитахи и HLAII класса на желчном эпителии, снижение продукции цитокинов и иммуноглобулинов, увеличение количества и активности глюкокортикоидных рецепторов
- холеретическое действие за счет холегепатического шунта и увеличения экскреции бикарбонатов
- гиполипидемическое действие

Ожидаемый результат лечения – снижение активности сывороточных трансаминаз и выраженности жировой дистрофии. Продолжительность лечения НАСГ может составлять до 2-х лет. *Режим дозирования:* целесообразнее 1 раз в день перед сном. Начальная доза составляет 500 мг в день, при недостаточной эффективности возможно ее повышение из расчета 10-15 мг/кг в день.

Противопоказания: цирроз печени в стадии декомпенсации, острые и обтурационные процессы желчевыводящих путей.

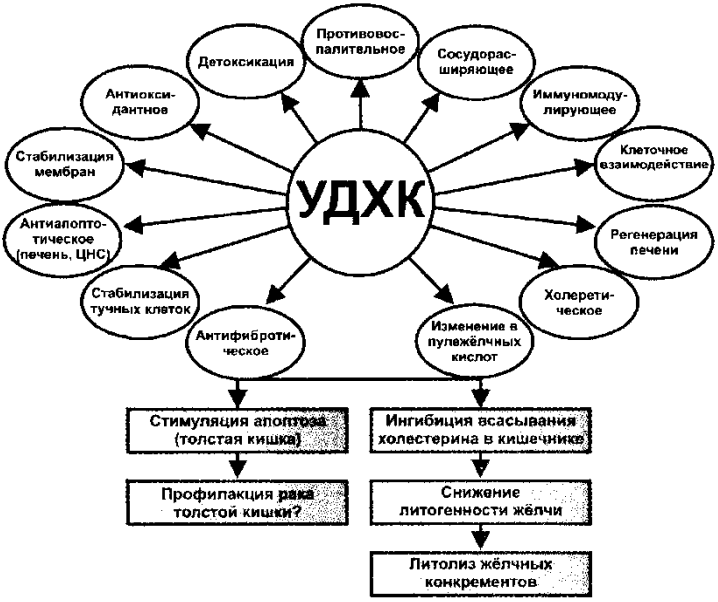


Рис. 19. Фармакотерапевтические эффекты УДХК

Эссенциальные фосфолипиды. Чаще используются эссенциальные фосфолипиды, обладающие способностью восстанавливать структуру поврежденных клеточных мембран гепатоцитов, а также увеличивать их текучесть (рисунок 19). *Режим дозирования:* по 5-20 мл в сутки внутривенно, длительность лечения - 10-30 дней. Одновременно можно назначить препараты внутрь по 1-2 капсулы 3 раза в сутки до или во время приема пищи. *Побочные эффекты:* диарея, дискомфорт в области живота, холестаз.

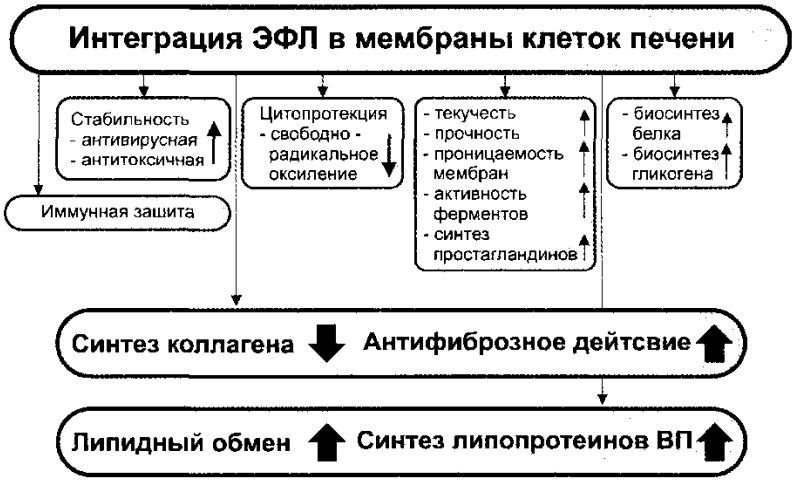


Рис. 20. Механизм действия ЭФЛ

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, Гептрал) является природным веществом, эндогенно синтезируемым из метионина и аденозина. Адеметионин участвует по крайней мере в трех типах биохимических реакций: трансметилировании, транссульфурировании и синтезе полиаминов. Реакции трансметилирования являются важным этапом синтеза фосфолипидов (в первую очередь фосфатидилхолина), обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию, которая играет заметную роль в синтезе желчи. Нарушение транссульфурирования приводит к дефициту глутатиона - важнейшего клеточного антиоксиданта. Недостаток глутатиона снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов. Помимо этого адеметионин служит предшественником других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А. Третья группа реакций, в которой принимает участие адеметионин - синтез полиаминов - имеет непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени. Адемитионин - гепатопротектор, обладающий

антиоксидантным, детоксикационным, холеретическим, холекинетическим, регенерирующим, антидепрессивным и нейропротективным свойствами (рисунок 21). *Режим дозирования:* внутрь в суточной дозе 800-1600 мг (2-4 таб.). Длительность терапии составляет 2-4 недели. *Побочные эффекты:* неприятные ощущения в эпигастрии, изжога.

Рис. 21. Фармакотерапевтические эффекты адеметионина

Экстракт артишока (Хофитол, Цинарикс). В состав препарата входят кофеоловая и хинная кислоты, флаваноиды, сесквитерпеновые лактоны, цинарин, инулин, витамины B_1, B_{12} и др. Препарат обладает холеретическим, гиполипидимеческим действием (нормализует показатели холестерина и триглицеридов) и цитопротективным действием (рисунок 22). *Режим дозирования:* по 1-2 таб. 3 раза в день. Длительность лечения - не менее 3 недель. *Противопоказания:* желчекаменная болезнь, выраженные воспалительные процессы в желчевыводящих путях.

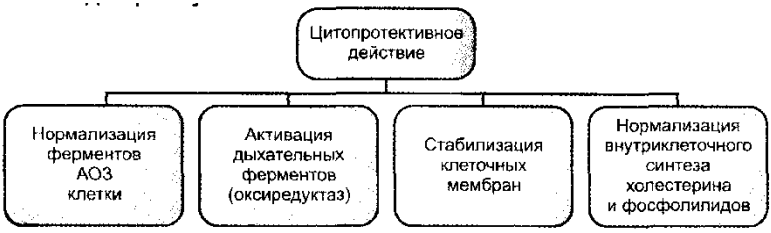


Рис. 22. Механизм цитопротективного действия экстракта артишока

L-орнитин-L-аспартатрегулирует обмен веществ в печеночных клетках (рис. 9).

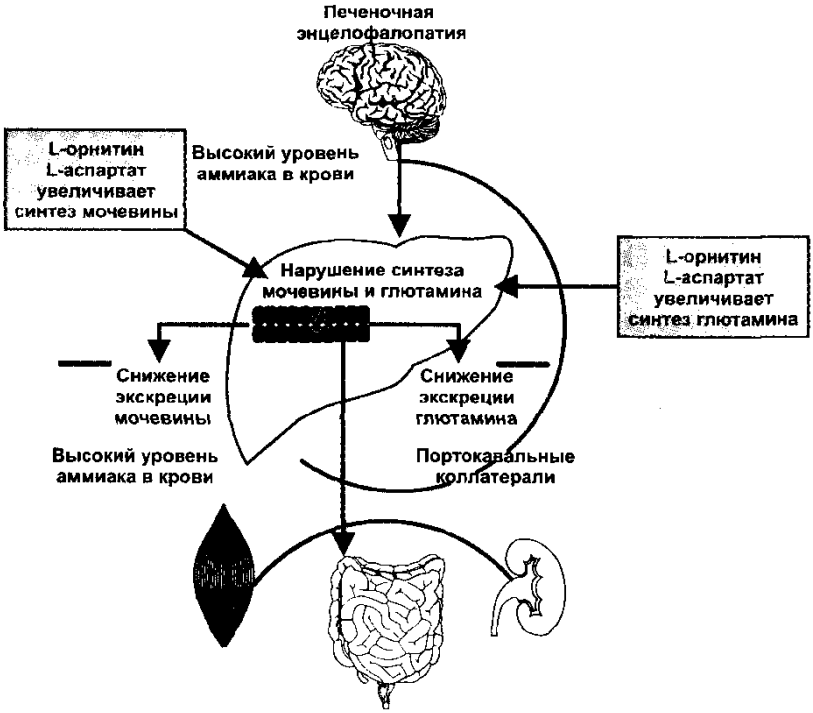


Рис. 23. Механизм действия L-орнитина L-аспартата

В кишечнике препарат диссоциирует на составляющие его компоненты - аминокислоты орнитин и аспартат. Усиливает метаболизм аммиака как в печени, так и в головном мозге. Воздействует на гипераммониемию и динамику энцефалопатии у больных циррозом печени. Способствует нормализации КОС организма, выработке инсулина и соматотропного гормона. *Режим дозирования:* внутривенно вводят 20-40 г в сутки в 500 мл инфузионного раствора по 6-10 капель в минуту, перорально

назначают по 1-2 пакетика гранулята, растворенного в жидкости, 3 раза в сутки после приема пищи. *Противопоказан* при нарушении функции почек, лактации; нарушает концентрацию внимания и скорость психомоторных реакций.

Для купирования явлений воспаления применяют также витамин Е (600 IU) с витамином С (500 мг), бетаин, ацетилцистеин, пентоксифиллин.

Кроме того, при НАЖБП применяются следующие препараты:

- гипотензивные средства - ингибиторы АПФ (Эналозид Моно), антагонисты рецепторов ангиотензина II
- для коррекции эндотоксемии и восстановления биоценоза кишечника - пребиотики (лактулоза), пробиотики (линекс), ферментные препараты (панкреатин) антибактериальные препараты (ципрофлоксацин, метронидазол, нифуроксазид, эрсефурил, рифаксимин)

Таким образом, алгоритм лечения НАЖБП можно представить следующим образом (рис. 24) :

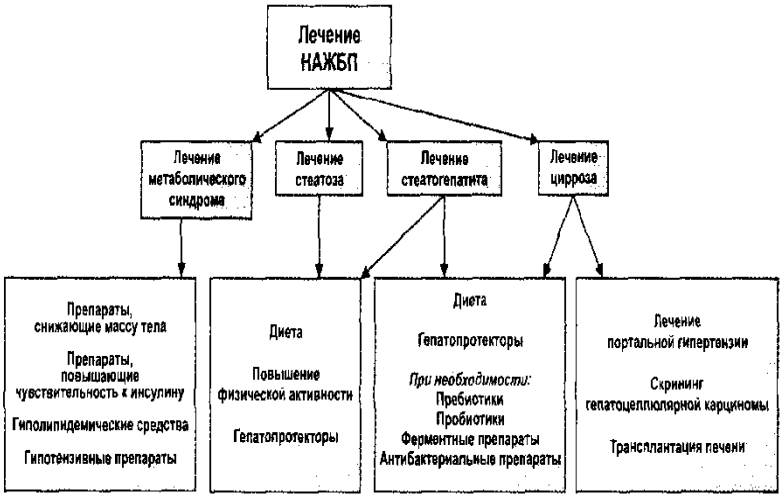


Рис. 24. Алгоритм лечения НАЖБП

Наблюдения и консультации специалистов. Больные с НАЖБП должны находиться под наблюдением специалистов:

- гастроэнтеролога (для уточнения характера поражения печени и стадии процесса)
- кардиолога (при определении тактики гиполипидемической терапии)
- эндокринолога (в случае выявления нарушений углеводного обмена для определения гиполипидемической терапии)

Прогноз. В большинстве случаев прогноз при НАЖБП благоприятный. При нормализации массы тела возможно обратное развитие заболевания. Однако необходимо помнить о том, что НАЖБП занимает 3 место среди причин циррозов печени, уступая лишь вирусному гепатиту С и алкогольной болезни печени.

Профилактика НАЖБП основывается на следующих принципах:

- поддержание нормальной массы тела (ИМТ менее 25 кг/м^2) и ОТ (менее 94 см у мужчин и 80 см у женщин);
- рациональное питание («средиземноморский» тип питания: овощи, фрукты, морепродукты, цельнозерновые злаки, орехи, оливковое масло в сочетании с уменьшением содержания в рационе животных жиров; употребление алкоголя допускается не более 20 г в сутки)
- достаточная физическая активность (аэробные физические нагрузки, ходьба в умеренном темпе по 40 мин не реже 5 раз в неделю);
- контроль показателей крови (глюкоза, АсАТ, АлАТ, общий холестерин, ТГ) и АД у всех лиц, достигших 20-летнего возраста, а в дальнейшем при отсутствии изменений не реже 1 раза в 5 лет с целью пересмотра концепции профилактики
- профилактика развития СД 2-го типа, включая прием метформина при ИМТ более 27 кг/м^2 или

соотношении ОТ/ОБ более 1,0 у мужчин и более 0, 85 у женщин

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени– хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание, протекающее с поражением паренхиматозной и интерстициальной ткани печени с некрозом и дистрофией **печеночных** клеток, узловой регенерацией и диффузным разрастанием соединительной ткани, нарушением архитектоники органа и развитием той или иной степени недостаточности функции **печени**.

Цирроз печени характеризуется необратимыми изменениями в печени с нарушением нормальной архитектоники органа – избыточным развитием соединительной ткани и перестройкой ее структуры с формированием ложных долек. Данное заболевание носит необратимый характер в отличие от гепатитов, гепатозов и фиброза печени.

В настоящее время заболеваемость циррозом печени имеет неуклонный рост и составляет в среднем 20–40 больных на 100 тыс. населения. В экономически развитых странах данное заболевание входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет. Ежегодно в мире умирают 40 млн. человек от вирусного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства вирусов гепатита В и С.

Цирроз печени чаще наблюдается у мужчин: соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 3:1.

Этиология цирроза печени

Этиологические причины развития цирроза печени многообразны. Во многих случаях наблюдается сочетание двух и более этиологических факторов.

Алкоголь. При ежедневном приёме 80-160 мл этилового спирта через 5–10 лет у 35% злоупотребляющих

алкоголем возможно формирования алкогольного цирроза печени, которому, как правило, предшествует алкогольный гепатит. Болеют, в основном, мужчины старше 40 лет.

Вирусные гепатиты. Цирроз печени после вирусного гепатита формируется вследствие возникновения очагов некроза в печени. Кроме того, у пациентов с хроническими гепатитами высока вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Употребление алкоголя и инфицирование вирусом хронического гепатита В и С – дополнительные факторы риска развития цирроза печени. Вероятность возникновения гепатоцеллюлярной карциномы у этих больных через 20 лет от начала инфицирования составляет 1-5%.

Аутоиммунные заболевания. Для патогенеза цирроза печени имеет значение наличие у пациента хронического аутоиммунного гепатита. В большинстве случаев его этиология не известна. Аутоиммунный гепатит в редких случаях может быть исходом ранее перенесенного вирусного гепатита А.

Неалкогольная жировая болезнь печени. По статистике, неалкогольная жировая болезнь печения является четвертой по частоте формирования цирроза печени после вышеуказанных заболеваний гепатобилиарной системы. Формированию цирроза при этом предшествует прогрессирование стеатогепатоза в неалкогольный стеатогепатит с дальнейшей жировой дегенерацией гепатоцитов.

Заболевания желчных путей. Стриктуры желчевыводящих путей, склерозирующий холангит, первичный холестатический гепатит, нарушения оттока желчи, обусловленные муковисцидозом, могут стать причиной развития первичных и вторичных билиарных циррозов. Билиарные циррозы встречаются в 5–10% всех случаев циррозов печени.

Болезни обмена веществ

Гемохроматоз. Это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся

нарушением обмена железа в организме. В результате железо накапливается в органах и тканях, повышается его содержание в сыворотке крови. При гемохроматозе происходит диффузное отложение железа в гепатоцитах печени.

Болезнь Вильсона-Коновалова. В основе патогенеза болезни Вильсона-Коновалова лежит нарушение метаболизма меди и накопление этого микроэлемента в печени и других внутренних органах. В норме основная масса меди после всасывания в кишечнике выводится с желчью и мочой. При болезни Вильсона-Коновалова медь накапливается в ЦНС и печени. Развивается цирроз печени, обычно макронодулярного типа. Заболевание встречается с частотой 1:200000 населения, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Дефицит альфа-1-антитрипсина. Альфа1-антитрипсин – низкомолекулярный протеазный ингибитор, подавляющий активность протеолитических энзимов (трипсина, химотрипсина, плазмина, тромбина, эластазы, гиалуронидазы, протеаз лейкоцитов, макрофагов, микроорганизмов). У 0,03- 0,015% новорожденных наблюдается снижение активности альфа1-антитрипсина. Дефицит альфа1-антитрипсина приводит к повышенному накоплению протеолитических энзимов и последующему повреждению тканей, преимущественно легких и печени.

Гликогенозы. Гликогенозы – группа наследственных болезней, которые характеризуются недостаточностью ферментов, участвующих в обмене гликогена. При этом наблюдаются нарушения структуры гликогена, его недостаточное или избыточное накопление в различных органах и тканях, в том числе и в печени. По характеру ферментативной недостаточности выделяют 12 типов гликогенозов. К циррозу печени приводят гликогенозы I, III и IV типов.

Галактоземия. Это– наследственное заболевание, характеризующееся нарушением углеводного обмена вследствие отсутствия фермента галактозо-1-фосфат-

уридилтрансферазы. При этом в крови накапливается галактоза. У пациентов наблюдается отставание в физическом и умственном развитии, желтуха, гепатомегалия. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Муковисцидоз. Это наследственное системное заболевание экзокринных желез, как слизеобразующих (секреторные железы респираторного тракта, кишечника, поджелудочной железы), так и серозных (слюнных, потовых, слезных). В связи с угнетением транспорта хлоридов и изменением баланса ионов натрия в эпителиальных клетках респираторного, гепатобилиарного, желудочно-кишечного трактов и поджелудочной железы у пациентов с муковисцидозом отмечается застойно-обтурационные изменения в соответствующих органах. Повышается вязкость желчи, которая заполняет желчевыводящие протоки. Если этот процесс происходит активно, то может возникнуть обструктивный цирроз печени, осложненный варикозным расширением вен пищевода и спленомегалией.

Воздействие токсических и медикаментозных средств. Цирроз печени может быть вызван приемом таких препаратов, как: метотрексат, метилдопа, амиодарон, галотан, изониазид, парацетамол. Эти медикаменты способны приводить к фульминантной печеночной недостаточности.

Кроме того, холестатические расстройства могут вызываться хлорпромазином, эритромицином, эстрогенами, гормонами щитовидной железы.

Хроническая недостаточность кровообращения. Цирроз печени может возникать у пациентов с хронической правожелудочковой недостаточностью (например, при недостаточности трикуспидального клапана и при констриктивном перикардите).

Синдром Бадда-Киари. Цирроз печени развивается вследствие прогрессирующего сужения или закрытия печеночных вен.

Операции на кишечнике. К циррозу печени приводят шунтирующие операции на кишечнике (наложение обходного тонкокишечного анастомоза) с выключением значительной части тонкой кишки.

Циррозы печени неясной этиологии (криптогенные). Частота циррозов печени неизвестной этиологии (идиопатических, криптогенных циррозов) может составлять 20-30%. Наблюдаются в основном у женщин. В большинстве случаев криптогенные циррозы – следствие неалкогольной жировой дистрофии печени, которая возникает при ожирении, сахарном диабете, гипертриглицеридемии.

Другие причины:

– Саркоидоз

– Врожденная геморрагическая телеангиоэктазия (болезнь Рандю-Ослера)

– Паразитарные и инфекционные болезни (эхинококкоз, шистосомиаз, бруцеллез, описторхоз, токсоплазмоз).

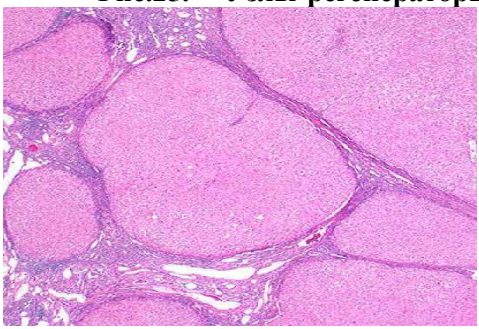
Патогенез цирроза печени

Действие этиологических факторов, таких как цитопатогенное действие вирусов, влияние гепатотоксичных цитокинов, прооксидантов, ацетальдегида, железа, а также продуктов перекисного окисления липидов приводит к включению основных ключевых моментов в генезе цирроза печени – дистрофии и некроза гепатоцитов.

Вследствие гибели гепатоцитов усиливаются их регенераторные возможности (митозы, амитозы), что приводит к появлению узлов-регенератов (ложных долек), состоящих из пролиферирующих гепатоцитов и окруженных со всех сторон соединительной тканью (рис. 25). В ложных дольках обычная радиарная ориентация печеночных балок отсутствует, а сосуды расположены неправильно (центральная вена отсутствует, портальные триады обнаруживаются непостоянно). В синусоидах ложных долек появляется соединительнотканная мембрана (капилляризация синусоидов), в результате связь гепатоцита со звездчатым ретикулоэндотелиоцитом прерывается. Так

как кровоток в псевдодольках затруднен, основная масса крови воротной вены устремляется в печеночные вены, минуя ложные дольки. Этому способствует и появление в соединительнотканных прослойках, окружающих псевдодольки, прямых связей (шунтов) между разветвлениями воротной и печеночных вен (внутрипеченочные портокавальные шунты). Нарушения микроциркуляции в ложных дольках ведут к гипоксии их ткани, развитию дистрофии и некроза гепатоцитов. С нарастающими дистрофическими и некротическими изменениями гепатоцитов связаны проявления печеночно-клеточной недостаточности.

Рис.25. Узлы-регенераторы (ложные дольки)



1. Узлы-регенераты (ложные дольки)

Развитие соединительной ткани обусловлено многими факторами: некрозом гепатоцитов, нарастающей гипоксией в связи со сдавлением сосудов печени экспансивно растущими узлами, склерозом печеночных вен, капилляризацией синусоидов. Фиброз развивается как внутри долек, так и в перипортальной ткани. Внутри долек соединительная ткань образуется в результате коллапса стромы на месте фокусов некроза (склероз после коллапса), активации синусоидальных липоцитов (клеток Ито), которые претерпевают фибробластические превращения, а также вклинивания в дольку соединительнотканных перегородок или септ из портальных и перипортальных

полей (септальный склероз), в перипортальной ткани фиброз связан с активацией фибробластов.

Выраженный склероз перипортальных полей и печеночных вен обусловливает развитие портальной гипертензии, в результате чего воротная вена разгружается не только через внутрипеченочные, но и внепеченочные портокавальные анастомозы. С декомпенсацией портальной гипертензии связано развитие асцита, варикозного расширения вен пищевода, желудка, геморроидального сплетения и кровотечений из этих вен.

Следовательно, к структурной перестройке и деформации печени ведут ее регенерация и склероз, причем перестройка затрагивает все элементы печеночной ткани – дольки, сосуды, строму. Структурная перестройка печени замыкает порочный круг при циррозе: блок между кровью и гепатоцитами становится причиной гибели последних, а гибель гепатоцитов поддерживает мезенхимально-клеточную реакцию и извращенную регенерацию паренхимы, что утяжеляет существующий блок.

Различают три морфогенетических типа цирроза: ***постнекротический, портальный*** и ***смешанный***.

Постнекротический цирроз развивается в результате массивных некрозов печеночной паренхимы. В участках некроза происходят коллапс ретикулярной стромы и разрастание соединительной ткани (цирроз после коллапса), образующей широкие фиброзные поля. В результате коллапса стромы происходит сближение портальных триад и центральных вен, в одном поле зрения обнаруживается более трех триад, что считается патогномоничным морфологическим признаком постнекротического цирроза. Ложные дольки состоят в основном из новообразованной печеночной ткани, они содержат множество многоядерных печеночных клеток. Характерны белковая дистрофия и некроз гепатоцитов, липиды в печеночных клетках обычно отсутствуют. Нередко встречаются пролиферация холангиол, картина холестаза. Печень при постнекротическом циррозе плотная, уменьшена в размерах, с крупными узлами, разделенными широкими и

глубокими бороздками (крупноузловой или смешанный цирроз).

Постнекротический цирроз развивается быстро (иногда в течение нескольких месяцев), связан с разнообразными причинами, ведущими к некрозу ткани печени, но чаще это – токсическая дистрофия печени, вирусный гепатит с обширными некрозами, редко – алкогольный гепатит. Для него характерны ранняя печеночно-клеточная недостаточность и поздняя портальная гипертензия.

Портальный цирроз формируется вследствие вклинивания в дольки фиброзных септ из расширенных и склерозированных портальных и перипортальных полей, что ведет к соединению центральных вен с портальными сосудами и появлению мелких (монолобулярных) ложных долек. В отличие от постнекротического портальный цирроз характеризуется однородностью микроскопической картины – тонкопетлистой соединительнотканной сетью и малой величиной ложных долек. Портальный цирроз обычно является финалом хронического гепатита алкогольной или вирусной природы и жирового гепатоза, поэтому морфологические признаки хронического воспаления и жировой дистрофии гепатоцитов встречаются при этом циррозе довольно часто. Печень при портальном циррозе маленькая, плотная, зернистая или мелкобугристая (мелкоузловой цирроз).

Портальный цирроз развивается медленно (в течение многих лет), главным образом при хроническом алкоголизме (алкогольный цирроз) и обменно-алиментарных нарушениях, так называемом пищевом дисбалансе ("пищевой" цирроз). Для него характерны относительно ранние проявления портальной гипертензии и сравнительно поздняя печеночно-клеточная недостаточность. Истинным портальным циррозом является первичный билиарный цирроз, в основе которого лежат негнойный деструктивный (некротический) холангит и холангиолит.

Помимо первичного, выделяют вторичный билиарный цирроз, который связан с обструкцией внепеченочных желчных путей (камень, опухоль), что ведет к холестазу (холестатический цирроз), либо с инфекцией желчных путей и развитием бактериального, обычно гнойного, холангита и холангиолита (холангиолитический цирроз).

Смешанный цирроз обладает признаками как постнекротического, так и портального цирроза. Формирование смешанного цирроза связано в одних случаях с присоединением массивных некрозов печени (чаще дисциркуляторного генеза) к изменениям, свойственным портальному циррозу, в других – с наслоением мезенхимально-клеточной реакции на очагово-некротические изменения, характерные для постнекротического цирроза, что ведет к образованию септ и «дроблению» долек.

Классификация циррозов печени

Цирроз печени классифицируются в зависимости от морфологических изменений печени, по этиологическому фактору, в зависимости от выраженности печеночно-клеточной недостаточности и активности процесса.

Морфологическая классификация– предложена Всемирной ассоциацией гепатологов (Акапулько, 1974) и ВОЗ (1978)

- Мелкоузловой или микронодулярный (диаметр узлов от 1 до 3 мм) цирроз печени
- Крупноузловой или макронодулярный (диаметр узлов более 3 мм) цирроз печени
- Неполный септальный цирроз печени
- Смешанный цирроз печени (при котором наблюдаются различные размеры узлов)

Классификация по этиологическому фактору

В зависимости от этиологии различают следующие виды цирроза печени:

- Вирусный цирроз печени
- Алкогольный цирроз печени
- Лекарственный цирроз печени

- Вторичный билиарный цирроз печени
- Врожденные циррозы печени (гепатолентикулярная дегенерация, гемохроматоз, дефицит альфа-1-трипсина, тирозиноз, галактоземия, гликогеноз)
- Застойный цирроз печени (недостаточность кровообращения)
- Цирроз печени при синдроме Бадда-Киари
- Обменно-алиментарный цирроз печени (наложение обходного тонкокишечного анастомоза, ожирение, тяжелые формы сахарного диабета)
- Цирроз печени неясной этиологии (криптогенный, первичный билиарный, индийский детский)

Классификация в зависимости от выраженности печеночно-клеточной недостаточности

- Компенсированный цирроз печени
- Субкомпенсированный цирроз печени
- Декомпенсированный цирроз печени

Классификация в зависимости от степени портальной гипертензии и активности процесса

- Активный цирроз печени
- Неактивный цирроз печени

Вариантные синдромы течения цирроза печени

Некоторые авторы выделяют вариантные синдромы течения цирроза печени, когда у пациентов с аутоиммунным гепатитом могут наблюдаться симптомы первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита в 5 и 7% случаев соответственно. И, наоборот, у 19% больных первичным билиарным циррозом и 54% пациентов с первичным склерозирующим холангитом могут регистрироваться проявления аутоиммунного гепатита.

Больные с вариантными синдромами резистентны к терапии глюкокортикоидами.

Классификация цирроза печени по Чайльду-Пью (Child-Pugh)

Чаще всего для оценки тяжести состояния больных циррозом печени применяется **классификация по Чайльду-Пью** (табл.35). По этой классификация всех больных можно

разделить на три группы (Child A, Child B, Child C). Такое разделение производится на основе выявления пяти параметров: уровень билирубина крови, уровень альбумина, удлинения протромбинового времени, выраженность энцефалопатии, наличие асцитического синдрома.

Табл. 35

Классификация степени тяжести цирроза по Чайльду-Пью (Child- Pugh)

Параметр	**Баллы**		
	1	**2**	**3**
Асцит	нет	умеренно выраженный	значительно выраженный
Энцефалопатия (стадии *)	нет	I-II	III-IV
Билирубин, мг%, (мкмоль/л)	< 2 (< 35)	2-3 (35-50)	> 3 (> 50)
Альбумин, г% (г/л)	> 3,5 (>35)	2,8-3,5 (28-35)	< 2,8 (<28)
Протромбиновое время, с (протромбиновый индекс)	1-3 (80-60)	4-6 (60-40)	> 6 (< 40)
Сумма баллов	***Класс по Чайльду-Пью***		
5-6	**А (компенсированный)**		
7-9	**В (субкомпенсированный)**		
10-15	**С (декомпенсированный)**		

****Стадии печеночной энцефалопатии:***

I стадия: нарушения сна, концентрации внимания, депрессия, тревожность или раздражительность.

II стадия: сонливость, дезориентация, нарушения кратковременной памяти, расстройства поведения.

*III стадия:*сонливость, спутанность сознания, амнезия, гнев, параноидальные идеи, расстройства поведения.
*IV стадия:*кома.

В настоящее время согласно **МКБ 10-го пересмотра** выделяют следующие виды циррозов печени:

- **К 70 Алкогольная болезнь печени**
- К 70. 2. Алкогольный фиброз и склероз печени
- К 70. 3. Алкогольный цирроз печени
- К 70. 4. Алкогольная печеночная недостаточность
- **К 71. Токсические повреждения печени**
- К 71. 7. Токсическое повреждение печени с фиброзом и циррозом печени
- **К 72. Печеночная недостаточность**
- К 72. 0. Острая или подострая печеночная недостаточность
- К 72. 1. Хроническая печеночная недостаточность
- К 72. 9. Печеночная недостаточность неуточненная
- **К 74. Фиброз и цирроз печени** (исключая: алкогольный фиброз печени,
кардиальный склероз печени, алкогольный и врожденный цирроз печени)
- К 74. 0. Фиброз печени
- К 74. 1. Склероз печени
- К 74. 2. Фиброз печени со склерозом
- К 74. 3. Первичный билиарный цирроз
- К 74. 4. Вторичный билиарный цирроз
- К 74. 5. Билиарный цирроз, неуточненный
- К 74. 6. Другой и неуточненный цирроз печени
- **К 76. 6. Портальная гипертензия**

Клиническая картина

Цирроз печени характеризуется множеством специфических симптомов, они могут быть чрезвычайно разнообразны в зависимости от этиологии, стадии заболевания и активности процесса. Тем самым создается своеобразие клинической картины и определяется сложность

диагностики этого заболевания печени у каждого больного. Яркая клиническая симптоматика, по данным больших медицинских статистик, свойственна большинству больных циррозом печени: до 60% из них обращаются к врачам по поводу симптомов заболевания, требующих лечения. Однако у 20% больных цирроз протекает латентно, и его обнаруживают случайно во время осмотра по поводу другого заболевания или профилактического обследования. Наконец, существует группа больных (до 20%), у которых диагноз цирроза печени устанавливают лишь посмертно.

Как всякое заболевание, цирроз печени имеет начальную стадию – ***стадия сосудистой и паренхиматозной компенсации*** с минимальной и умеренной, или выраженной начальной воспалительно-некротической активностью, ***стадию субкомпенсации***, и конечную ***стадию сосудистой и/или паренхиматозной декомпенсации*** печени.

Стадия сосудистой и паренхиматозной компенсации. Ранними признаками цирроза печени являются жалобы больных на тошноту, отрыжку, плохой аппетит, вздутие живота. Эти симптомы свидетельствуют о диспепсии – нарушении пищеварения. Больные отмечают запоры, после приема жирной пищи у них появляются поносы. Иногда возникают боли в правом подреберье.

Уже на ранних стадиях цирроза печени нарушается общее самочувствие: появляются общая слабость, быстрая утомляемость, нередко развивается сонливость; больные легковозбудимые или, наоборот, находятся в угнетенном состоянии; отмечаются боли головные и в мышцах; периодически возникает зуд, постепенно появляется желтуха. Ранним и очень характерным симптомом болезни является увеличение печени, при чем ее край выступает из-под реберной дуги на 2–4 поперечных пальца.

Стадия субкомпенсации. В данной развернутой стадии цирроза печени возникают типичные для цирроза печени проявления начальной, невыраженной паренхиматозной и сосудистой декомпенсации: кожные

печеночные знаки – телеангиэктазии на лице и в области плечевого пояса, ладонная эритема, бледность ногтей (признак низкого уровня сывороточного альбумина), деформация концевых фаланг пальцев рук в виде барабанных палочек, красный, «лакированный» язык, начальные проявления геморрагического диатеза: кровоточивость слизистой оболочки носа и десен, подкожные петехии и кровоизлияния, локальная или распространенная пурпура – в связи с пониженной резистентностью капилляров, тромбоцитопенией или нарушениями свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем, потеря массы тела и атрофия скелетной мускулатуры, бледный оттенок кожи или умеренная иктеричность склер, выраженная спленомегалия с лейкотромбоцитопенией, явления гипердинамического кровообращения с частым высоким пульсом; эндокринные нарушения: дисменорея, аменорея, маточные кровотечения, привычные выкидыши или бесплодие, нарушения вторичного оволосения, акне, гинекомастия у мужчин. При рентгенологическом и эндоскопическом исследовании часто выявляется нерезко выраженное варикозное расширение вен нижней трети пищевода и кардии.

Из объективных симптомов наиболее частыми являются сочетание иктеричности склер, желтухи с гепатомегалией и печеночными кожными знаками. На данной стадии у большинства больных выявляются неспецифические изменения лабораторных показателей, указывающих на начальные признаки гиперспленизма: умеренная гипохромная анемия, число лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов на нижней границе нормы или умеренно снижено, у 50% больных отмечается тенденция к абсолютной лимфопении (менее 1600 лимфоцитов в 1 мкл крови), возможно повышение СОЭ. Причинами анемии могут быть также кровотечения, гемолиз, недостаточность железа, фолатов, витаминов B_6 и B_{12}, угнетение эритропоэза и нарушение утилизации железа эритроцитами, снижение депонирующей способности печени и увеличение объема

крови. Биохимические печеночные пробы обычно обнаруживают диспротеинемию с гипергамма-глобулинемией, гипериммуноглобулинемией, положительными осадочными пробами и часто сочетающейся с гиперпротеинемией и умеренным снижением концентрации альбумина крови. Обычно имеет место невыраженная гипераминотрансфераземия.

Лабораторными показателями воспалительно-некротической (цитолитической) активности цирроза печени являются повышенные уровни аминотрансфераз, гаммаглобулина, иммуноглобулинов, конъюгированного билирубина крови и СОЭ. Для выявления нарушения детоксической и синтетической функции гепатоцитов высокоинформативными являются определение активности ферментов орнитинового цикла – аргиназы и фермента образования полиаминов – орнитиндекарбоксилазы, которые обычно снижаются, что свидетельствует об угнетении детоксической и белковосинтетической функций печени. Развитие на фоне небилиарного цирроза желтухи гепатоцеллюлярного или гепатоцеллюлярно-холестатического типа является грозным симптомом активации патологического процесса или тяжелой паренхиматозной (распадной) декомпенсации.

Стадия паренхиматозной и/или сосудистой декомпенсации.

Данная стадия обусловлена критическим уменьшением массы функционирующих клеток печени с тотальным снижением ее синтетической способности и нарушениями микроциркуляции. Она проявляется понижением в сыворотке крови уровня синтезируемых печенью соединений: общего белка (< 65 г/л), альбумина (< 30 г/ л), холинэстеразы (< 1000 ЕД/л), холестерина (< 2,9 мкмоль/л), ß-липопротеидов (< 50%) и активности протромбинового комплекса (< 60%). В терминальной стадии паренхиматозной декомпенсации развивается желтуха, часто с холестатическим компонентом, тяжелый

геморрагический синдром с генерализованной пурпурой и спонтанными или постинъекционными экхимозами, печеночная энцефалопатия вплоть до комы. Уровень аминотрансфераз в этой стадии цирроза печени, несмотря на выраженную воспалительную активность, повышен умеренно – в 2-3 раза.

Сосудистая декомпенсация характеризуется развитием тяжелых осложнений портальной гипертензии: резко выраженной спленомегалией с развернутой картиной гиперспленизма – цитопении крови (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия) с повышенной кровоточивостью и активацией красного ростка костного мозга с плазмоцитарной его реакцией; кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и кардии, часто с сопутствующими вторичными некрозами печени вследствие гипоксического шока; появлением асцита и периферических отеков, часто в сочетании с расширением подкожных венозных коллатералей передней брюшной стенки *(caput medusae),* правосторонним плевральным выпотом, пупочной грыжей и кровоточащим геморроем, развитием системной портокавальной энцефалопатии. На данной стадии нередко присоединяются инфекционно-септические осложнения, которые наряду с желудочно-кишечными кровотечениями и печеночной комой относятся к наиболее частым причинам смерти больных циррозом. У 20% всех больных диагноз цирроза впервые ставится на третьей стадии заболевания, в основном в связи с признаками задержки жидкости: отеками лодыжек, увеличением размеров живота и портальной гипертензии, острым желудочно-кишечным кровотечением или неясными неврологическими и психическими отклонениями. В таких случаях больные погибают в течение нескольких месяцев.

Диспепсические явления (потеря аппетита, метеоризм, поносы, чередующиеся с запорами, дурной вкус во рту) связаны с застойными явлениями в желудке и кишечнике вследствие портальной гипертензии, а при наличии желтухи – с недостаточностью желчи в кишечнике и

в поздних стадиях – с печеночным «самоотравлением». Носовые кровотечения являются преимущественно следствием токсического поражения сосудов, отчасти пониженной свертываемости крови; куриная слепота – следствием нарушения обмена витамина А. Нередко наблюдается субфебрильная лихорадка, связанная с периодами более значительного распада и регенерации печеночной ткани или с различными инфекционными осложнениями, в том числе с инфекцией желчных путей. Повышение температуры связывают с прохождением через печень кишечных бактериальных пирогенов, которые она не способна обезвредить. Лихорадка не поддается лечению антибиотиками и проходит только при улучшении функции печени. Резко нарушается, особенно в период обострений и в конечном периоде, функциональная деятельность печени. Так, развитие кахексии вызывается и недостаточностью белковообразующей функции печени, почему содержание белка в сыворотке понижено, особенно при упорном асците; альбуминово-глобулиновый коэффициент понижен, формоловая реакция (на неустойчивые глобулины) положительная.

У больных легко возникают признаки отравления в результате кишечного гниения, при недоброкачественной пище, от различных лекарств; такие больные плохо переносят даже нетяжелые инфекции. Барьерная функция печени при пробе на синтез гиппуровой кислоты оказывается пониженной, также понижена функция дезаминирования аминокислот и образования мочевины. Моча богата уробилином. Расширение кожных сосудов, трофические изменения в значительной степени связаны с недостаточным разрушением гормонов. Со стороны крови отмечается умеренная анемия, лейкопения, изредка более значительная макроцитарная анемия. Страдает и нервная система: наблюдается бессонница, кошмары, бред, разнообразные другие нарушения высшей нервной деятельности, дрожание пальцев рук, невриты.

Осмотр больных

Наиболее характерными признаками цирроза печени являются: своеобразный кахектический вид больного, больные истощены, кожа, особенно лицо, имеет грязно-желтый цвет, склеры субиктеричны.

При подробном осмотре на носу, щеках, руках, плечевом поясе часто удается обнаружить «сосудистые звездочки» – маленькие ангиомы с венчиком паукообразно расширенных сосудов (рис. 26), иногда пульсирующие, почти патогномоничные для цирроза печени и напоминающие родимые пятна; ладони гиперемированы, особенно в области thenar и hypothenar и концевых фаланг пальцев («печеночная ладонь») (рис. 27). Иногда отмечаются ярко-красная окраска слизистых оболочек рта и «лакированные» губы с гладким краем. Появление звёздчатых ангиом, а также яркой окраски кожи и слизистых оболочек связано с избыточным количеством эстрогенов и серотонина в крови. Наблюдаются трофические изменения – пальцы в виде барабанных палочек, поражение костей и хрящей, гинекомастия (развитие у мужчин грудных желез, иногда одностороннее), выпадение волос на туловище. При наличии длительной механической желтухи и зуда на коже находят расчесы, а также отложения холестерина (ксантелазмы) в толще кожи, особенно внутренней части век.

Печень легко определяется при пальпации вследствие плотности ее края и поверхности; она обычно безболезненна и размеры ее могут колебаться в различных случаях, причем иногда изменена преимущественно одна доля (однодолевой, или монолобарный, цирроз печени). При наличии значительного асцита печень ощупывается в правом подреберье толкательными движениями согнутых пальцев (симптом «плавающей льдины»). Селезенка увеличена в различной степени, плотна, поверхность ее ровная, гладкая, край чаще закруглен.

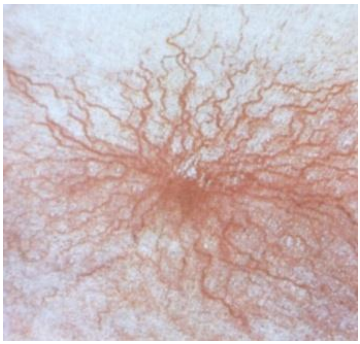


Рис. 26. Телеангиэктазия

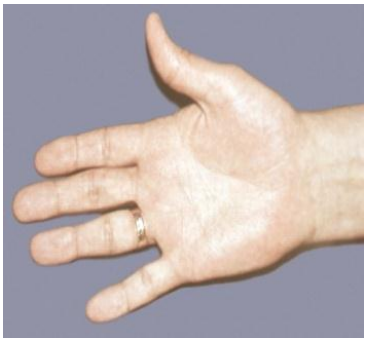


Рис. 27. Пальмарная эритема: кожа ладони истончена, блестящая, гиперемирована.

Асцит представляет наиболее бросающееся в глаза проявление воротновенной гипертонии. При значительном скоплении жидкости в брюшной полости кожа на животе растягивается, в ней появляются белые полосы, она становится блестящей, истонченной. Пупок выпячивается кнаружи (рис. 28).

Асцит легко определяется путем осмотра, ощупывания (флюктуация) и перкуссии. Обращает на себя внимание коллатеральная венозная сеть, которая развивается на коже живота в области пупка («голова Медузы») и переводит кровь из системы воротной вены, минуя печень, через поверхностные вены грудной клетки (особенно vv. mammariae internae) в систему верхней полой вены. Одновременно окольное кровообращение между воротной и верхней полой веной осуществляется через вены пищевода и систему непарной и полунепарной вен, проходящих глубоко около позвоночника. Поэтому при циррозе печени часто встречается варикозное расширение вен, главным образом, в нижней части пищевода, где их можно выявить путем рентгенологического исследования рельефа слизистой. Обычно асцит, как и увеличение селезенки, достигает особенно больших размеров при малоразвитом окольном

кровообращении, когда, естественно, давление в системе воротной вены особенно велико.

Рис. 28. Живот при декомпенсированном циррозе печени: увеличение живота за счет асцита, бугристость кожи, обусловленная отеком дермы, расширение подкожных вен.

Портальная гипертензия при циррозе печени

Портальная гипертензия– синдром повышенного давления в системе воротной вены, вызванный нарушением кровотока в портальных сосудах, печеночных венах и нижней полой вене.

Этиопатогенез портальной гипертензии

1. **Цирроз печени** (70-80% всех причин)
2. Воспалительные, посттравматические, опухолевые, паразитарные заболевания органов панкреато-биллиарной области
3. Врожденная и приобретенная аномалия сосудов печени
4. Врожденная и приобретенная патология нижней полой вены
5. Перенесенные в детстве явления омфалита или последствия катетеризации пупочной вены.

В норме портальная кровь в печени вступает в тесное взаимоотношение с клетками ее паренхимы, затем проходит через синусы в центральные вены печеночных долек и оттуда – в систему кровообращения, через печеночные вены в нижнюю полую вену (рис. 29). В норме давление в системе портальных вен составляет 5-10 мм. рт. ст. Повышение

давления в системе портальных вен выше 12 мм. рт. ст. свидетельствует о развитии портальной гипертензии.

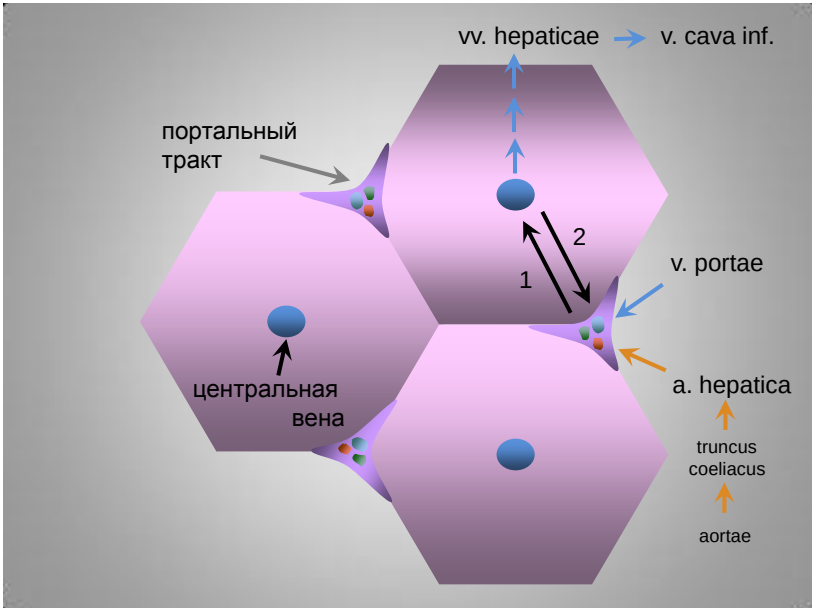


Рис. 29. Портальный тракт

Портальная гипертензия возникает при наличии в портальной венозной системе препятствия, которое удерживает кровь, поступающую из желудочно-кишечного тракта, селезенки и поджелудочной железы, препятствуя ее свободному прохождению через печень и возвращению в систему кровообращения.

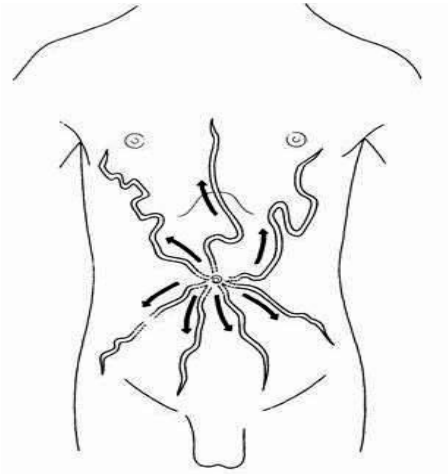
Вены портальной системы не имеют клапанов. Это позволяет венозному току крови изменять свое направление в зависимости от разности давлений. В обычных условиях венозный ток крови направлен в сторону печени (гепатопетальный). При наличии препятствия в портальной системе направление венозного тока крови может изменяться на противоположное, и портальная кровь может попадать в

системный кровоток через развившиеся венозные коллатерали, которые позволяют крови возвращаться в кровеносное русло, минуя печень (гепатофутальный поток). Наиболее опасные коллатерали развиваются между венами желудка, особенно между венечной (левой желудочной) и пищеводными венами. Коллатерали возникают в местах близкого расположения ветвей портальной и системной венозной сети – развиваются портокавальные анастомозы.

Различают следующие группы портокавальных анастомозов: **анастомозы в области кардиального отдела желудка и абдоминального отдела пищевода, анастомозы между верхними, средними и нижними прямокишечными (ректальными) венами, анастомозы между околопупочными венами и пупочной веной (**«голова медузы») (рис. 30).

Развитие коллатерального кровообращения опасно тем, что дает возможность нейротоксинам проникать в систему кровообращения, способствуя развитию печеночной энцефалопатии, поскольку кровь не проходит через печень, где она обычно освобождается от токсинов.

Рис. 30. Портокавальные анастомозы



Учитывая сложный генез и механизм развития портальной гипертензии, в развитии данного синдрома имеют значение следующие основные механизмы (А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий, 1984) :

- постсинусоидальный блок кровотока в печени (сдавление разветвлений воротной вены узлами регенерирующих гепатоцитов или разрастаниями фиброзной ткани);
- перисинусоидальный фиброз;
- наличие артериовенозных анастомозов во внутридольковых соединительнотканных септах (передача печеночного артериального давления на воротную вену);
- портальная инфильтрация и фиброз;
- повышение притока крови к печени.

Первые три из названных факторов ведут к повышению внутрисинусоидального давления, способствуют развитию асцита и печеночной недостаточности.

Последние два механизма портальной гипертензии ответственны за повышение пресинусоидального давления и развитие внепеченочных проявлений портальной гипертензии.

Классификация портальной гипертензии

- **Предпеченочная портальная гипертензия –** возникает при тромбозе портальной и селезеночной вен, врожденной атрезии или стенозе портальной вены, сдавлении портальной вены опухолями; при увеличении кровотока в портальной вене, которое наблюдается при артериовенозных фистулах, выраженной спленомегалии, гематологических заболеваниях.
- **Внутрипеченочная портальная гипертензия –** может быть ***пресинусоидальной, синусоидальной и постсинусоидальной***
  - **пресинусоидальная** – является следствием фиброза печени, саркоидоза, шистосоматоза, миелопролиферативных болезней, первичного билиарного цирроза

- **синусоидальная** – связана с диффузными хроническими заболеваниями печени (циррозом печени, хроническим гепатитом, врожденным печеночном фиброзом), а также с возможной аномалией развития или опухолевыми процессами в печени
- **постсинусоидальная –** возникает при синдроме Бадда-Киари, веноокклюзионной болезни

➢ **Постпеченочная портальная гипертензия** – обусловлена нарушением проходимости нижней полой вены, тромбозом печеночных вен (синдром Бадда-Киари), повышением давления в правых отделах сердца, вызванных констриктивным перикардитом, рестриктивной кардиомиопатией.

➢ **Смешанная (комбинированная) портальная гипертензия** – например, портальная гипертензия является синусоидальной и постсинусоидальной при циррозе печени, хроническом активном гепатите, а при первичном билиарном циррозе портальная гипертензия является пресинусоидальной и постсинусоидальной.

Клиническая картина портальной гипертензии

Основные клинические проявления портальной гипертензии:

❖ **Варикозные вены.** Развиваются портокавальные венозные анастомозы в области кардиального отдела желудка и абдоминального отдела пищевода, анастомозы между верхними, средними и нижними прямокишечными венами, анастомозы между околопупочными венами и пупочной веной («голова медузы»).

❖ **Асцит.** В развитии асцита определенное значение имеют следующие факторы: затруднение оттока крови и лимфы из печени, гипопротеинемия, увеличение антидиуретического гормона и задержка в организме натрия.

❖ **Спленомегалия.** Селезёнка увеличивается во всех случаях, при пальпации выявляется её плотный край.

Чёткого соответствия размеров селезёнки давлению в воротной вене нет. У молодых больных и при крупноузловом циррозе селезёнка увеличена в большей степени. Если селезёнку не удаётся пропальпировать или при обследовании её размеры не увеличены, то диагноз портальной гипертензии сомнительный.

В периферической крови выявляют панцитопению, связанную с увеличением селезёнки *(вторичный «гиперспленизм»).* Панцитопения связана скорее с гиперплазией ретикулоэндотелиальной системы, чем с портальной гипертензией, и при развитии портокавальных шунтов не исчезает, несмотря на уменьшение портального давления.

- **Портальная гипертензионная гастропатия**– эрозии и язвы слизистой оболочки желудка. Часто возникает после склеротерапии варикозных вен пищевода.
- **Диспептические проявления.** Проявляется вздутием живота, болью в околопупочной зоне, урчанием, метеоризмом.
- **Признаки полиавитаминоза.**

Клинические стадии портальной гипертензии

Клинически портальная гипертензия подразделяется на 4 стадии:

I стадия – доклиническая. Больные могут предъявлять жалобы на тяжесть в правом подреберье, умеренный метеоризм и общее недомогание.

II стадия– выраженные клинические проявления. Субъективно и объективно определяются тяжесть и боли в верхней половине живота, правом подреберье, метеоризм, диспептические расстройства, гепато- и спленомегалия.

III стадия– резковыраженные клинические проявления с наличием всех признаков портальной гипертензии, асцита при отсутствии выраженных кровотечений.

IV стадия– стадия осложнений. Имеет место плохо поддающийся терапии асцит, массивные, повторяющиеся

кровотечения из варикознорасширенных вен внутренних органов.

Диагностика портальной гипертензии у больных циррозом печени

Признаки того, что у больного с поражением печени развилась портальная гипертензия – это спленомегалия, асцит, печеночная энцефалопатия и варикозное расширение вен пищевода. И, наоборот, при выявлении любого из этих симптомов необходимо исключить портальную гипертензию и цирроз печени. Косвенное подтверждение портальной гипертензии – это обнаружение варикозных вен пищевода при эзофагогастродуоденоскопии. Изредка, когда возникает необходимость, определяют давление в воротной вене: напрямую, путем ее чрезкожной чрезпеченочной катетеризации, или косвенно, с помощью трансъюгулярной катетеризации одной из печеночных вен, при которой измеряют давление в печеночной вене и давление заклинивания печеночной вены. Последнее повышается при синусоидальной (в том числе при циррозе печени) и постсинусоидальной портальной гипертензии, но не изменяется при пресинусоидальной портальной гипертензии. Если необходимы дополнительные сведения (например, при подготовке к наложению портокавального анастомоза) или по какой-то причине невозможна чрезкожная чрезпеченочная катетеризация воротной вены, проходимость воротной вены и направление кровотока в ней можно оценить с помощью непрямой портографии, при которой контрастное вещество вводят в чревный ствол, селезеночную или верхнюю брыжеечную артерию.

Осложнения цирроза печени

Клиническое течение далеко зашедшего цирроза печени может осложняться рядом серьёзных состояний, не зависящих от этиологии повреждения печени. К ним относятся: портальная гипертензия и ее последствия (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, спленомегалия, асцит, печеночная энцефалопатия,

спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром), коагулопатия и гепатоцеллюлярная карцинома.

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Кровотечение является непосредственной причиной смерти ⅓ больных циррозом печени. Серьезность прогноза при кровотечении объясняется не только развитием анемии, но и значительным ухудшением функции гепатоцитов. Вероятность кровотечения из варикозно расширенных вен в известной мере зависит от степени увеличения их диаметра. У больных с асцитом кровотечения возникают значительно чаще, чем у больных без асцита.

Клинически при кровотечении наблюдаются рвота с алой кровью, реже цвета «кофейной гущи», мелена, тахикардия, иногда шок. При небольших кровотечениях многие симптомы могут отсутствовать, в том числе рвота, а имеется только мелена. В редких случаях кровотечение при циррозе печени обусловлено не повреждением варикозно расширенных вен, а развитием в них острых язв или эрозии желудка. Уточнить причину кровотечения помогает в этих случаях эзофагогастродуоденоскопия, которая может быть использована и с лечебными целями.

Тяжесть состояния больных усугубляется при развитии на фоне кровотечения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. При спленомегалии возможно развитие синдрома гиперспленизма, для которого характерны тромбоцитопения, лейкопения и анемия. Чаще наблюдаются тромбоцитопения и лейкопения. Снижение числа тромбоцитов менее $30*10^9$/л обычно сопровождается кровоточивостью десен, появлением носовых, маточных, почечных кровотечений, спонтанных кровоизлияний в кожу и слизистую оболочку. При выраженной нейтропении наблюдаются инфекционные осложнения. Установление причины спленомегалии обычно не вызывает затруднений при наличии клинической картины цирроза печени. Следует помнить, что спленомегалия, а иногда и гиперспленизм развиваются при внепеченочной

портальной гипертензии, тромбозе селезеночных вен, особенно после ее травмы, инфекционных заболеваниях, некоторых формах лейкозов, амилоидозе и саркоидозе.

Асцит

Встречается более чем у половины больных циррозом печени, в некоторых случаях может быть одним из первых проявлений заболеваний. Патогенез асцита при циррозе печени весьма сложен. Одной из основных его причин является портальная гипертензия. Вначале задержка жидкости при увеличении сопротивляемости печени компенсируется усиленным лимфооттоком, который в этих случаях превышает нормальные показатели в 2–2,5 раза, достигая 20 л в сутки. Если скорость накопления интерстициальной жидкости превышает способность ее удаления с лимфой, то происходит пропотевание ее в полость брюшины и образование асцита.

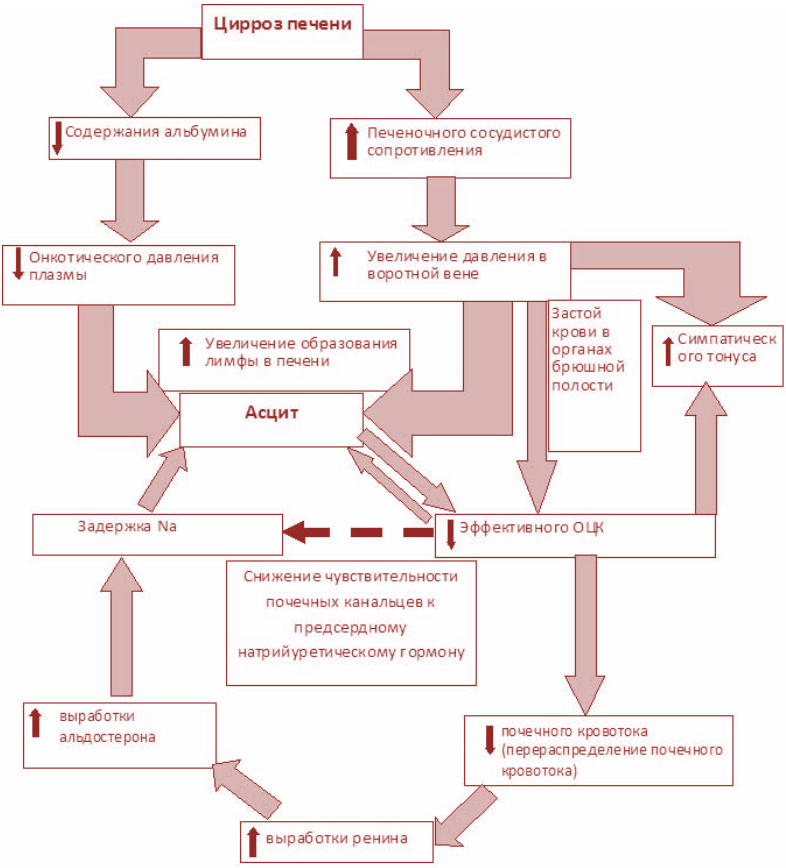
Вторым важным фактором патогенеза асцита является печеночно-клеточная недостаточность, которая может прогрессировать при нарушении нормального оттока жидкости от печени. Печеночно-клеточная недостаточность способствует развитию асцита вследствие гипоальбуминемии, обусловливающей снижение онкотического давления и гормональных нарушений (повышение в крови уровня альдостерона, эстрогенов, а возможно, и уменьшение активности натрийуретического гормона). Возможен и другой механизм, играющий известную роль в начальных стадиях развития асцита. Повышение давления в системе воротной вены приводит к увеличению депонирования крови селезенкой. Снижение эффективного плазменного тока и уменьшение клубочковой фильтрации приводят к задержке натрия и способствуют появлению асцита. По-видимому, на разных стадиях развития асцита возможно преобладание тех или иных механизмов.

В практической работе очень удобна классификация *Международного общества по изучению асцита*

(International Ascetic Club), которая включает 3 степени в зависимости от его выраженности:
1 степень – жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании;
2 степень – проявляется симметричным увеличением живота;
3 степень – напряженный асцит.

Диагностика асцита при обычном обследовании больного возможна при накоплении более 500 мл жидкости. В последнее время для выявления меньшего количества жидкости в брюшной полости используют ультразвуковой метод. Для уточнения характера асцитической жидкости иногда проводят пункцию, которая имеет определенное диагностическое значение при перитоните или опухоли. Асцит у больных циррозом печени может сопровождаться и общими отеками, обусловленными эндокринными нарушениями и гипоальбуминемией.

Рис. 31. Патогенез асцита при циррозе печени



Спонтанный бактериальный перитонит

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – возможно, самое характерное инфекционное осложнение цирроза печени: по данным литературы, его выявляют у 7–31% больных с асцитом.

Клиническая картина СБП включает разлитую боль в животе различной интенсивности без четкой локализации; лихорадку и нарастание печеночной энцефалопатии без видимых провоцирующих факторов. У 8–10% пациентов

определяется положительный симптом раздражения брюшины. Ригидность брюшных мышц редко встречается при напряженном асците. Лихорадка наблюдается у 50% больных с СБП и может быть связана с септическим шоком, нередко отмечают повышение температуры тела только до субфебрильных цифр. У 10–15% пациентов возникают рвота, диарея, признаки пареза кишечника. У ряда больных заболевание манифестирует признаками септического шока с выраженной артериальной гипотензией, тахикардией, олигурией. Вместе с тем, у 10–33% больных первоначальные симптомы отсутствуют, и заболевание выявляют случайно при исследовании асцитической жидкости. Это может быть связано с тем, что обычно у таких больных преобладает клиническая картина ПЭ, что затушевывает другую симптоматику.

Большинство эпизодов инфицирования асцитической жидкости вызвано кишечными бактериями. В 70% случаев возбудителями бактериального асцита служат граммотрицательные бактерии: *Escherichiacoli*и *Klebsiellaspp.* ; 10–20% составляют граммположительные кокки – *Streptococcus pneumoniae*, часто встречается *Candida albicans*. Анаэробную флору выделяют в 3–4% случаев.

Основные факторы, предрасполагающие к развитию инфицирования асцитической жидкости по V. Arroyo

- Тяжелое заболевание печени: уровень сывороточного билирубина >3,2 мг/дл, тромбоциты крови ниже 98 тыс. /мкл.
- Желудочно-кишечное кровотечение
- Содержание белка в асцитической жидкости <1 г/дл и/или С3 компонента комплемента <13 мг/дл.
- Инфекция мочевыводящих путей
- Избыточный бактериальный рост

- Врачебные манипуляции: мочевой, внутривенный катетер и/или пребывание пациента в отделении интенсивной терапии
- Эпизоды СБП в анамнезе

Диагностика СБП

Ввиду того, что клинические проявления СБП нередко неспецифичны, диагноз этого осложнения основывают на исследовании асцитической жидкости.

Показаниями к экстренному проведению диагностического парацентеза при циррозе печени служат симптомы инфицирования асцитической жидкости (боль в животе, лихорадка, лейкоцитоз, появление или нарастание глубины энцефалопатии или выраженности почечной недостаточности); желудочно-кишечное кровотечение или артериальная гипотензия.

Для СПБ характерны положительный результат посева асцитической жидкости, содержание нейтрофилов в асцитической жидкости >250 в 1 $мм^3$ и отсутствие интраабдоминального источника инфекции.

Печеночная энцефалопатия (печеночная кома)

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – комплекс психических и нервно-мышечных нарушений, обусловленных, в основном, токсическим влиянием продуктов азотистого метаболизма на ЦНС.

Патогенез ПЭ не всегда одинаков. Накопление токсичных веществ в организме при циррозе печени может быть обусловлено печеночно-клеточной недостаточностью и наличием портокавальных анастомозов. Токсическими свойствами обладают аммиак и ряд ароматических аминокислот, а также некоторые другие продукты белкового обмена. В обычных условиях аммиак почти полностью метаболизируется печенью. При печеночно-клеточной недостаточности нарушается синтез мочевины, в результате кровь, выходящая из печени, содержит повышенное количество токсичных продуктов. Увеличение их содержания в крови может быть обусловлено наличием

портокавальных анастомозов, через которые значительная часть крови, оттекающей от кишечника и богатой аммиаком и другими ароматическими соединениями, минует печень.

При накоплении токсичных веществ повреждается гематоэнцефалический барьер, что приводит к изменению состава аминокислот в ЦНС. В результате этого нарушается синтез дофамина и норадреналина, увеличивается синтез ложных нейротрансмиттеров (октопамина, тирамина и др.), а также повышается содержание серотонина. Именно эти вещества и вызывают нарушение функции ЦНС. При исследовании спинномозговой жидкости в норме сумма содержания валина, лейцина и изолейцина превышает сумму содержания фенилаланина, тирозина и триптофана в 3 и более раз. При наличии печеночной энцефалопатии это соотношение уменьшается в 2 раза.

Выделяют 4 стадии печеночной энцефалопатии (табл. 36):

I стадия (легкая) – у больных изменяется настроение, может появиться апатия, нарушается сон, замедляются психические реакции, иногда первым симптомом является эйфория с периодами некоторого психомоторного возбуждения, реже – агрессивность. Обычно ориентация и критика сохранены.

II стадия (средняя) – нарастает сонливость, появляются более выраженные неврологические и психические нарушения. Больные плохо ориентируются во времени и пространстве. Периодами наступает как бы оглушенность. В некоторых случаях наблюдается хлопающий тремор.

III стадия (тяжелая) – характеризуется выраженными пирамидными (рефлекс Бабинского, гиперрефлексия) и экстрапирамидными (мышечная гипертония, ригидность мышц, гипомимия, дизартрия, нарушение координации движений) расстройствами, развивается ступор, который может иногда прерываться кратковременным возбуждением. Нарушаются зрачковые рефлексы. Обычно в этот период появляется «печеночный»

запах изо рта, обусловленный выделением из легких летучих ароматических соединений (виндола, наркоптана и др.).

IV стадия (кома) – печеночная кома. В этот период определяется значительное сужение зрачков, снижение сухожильных рефлексов. Вначале реакция на болевые раздражители бывает сохранена, периоды нарушения сознания могут чередоваться с периодами более ясного сознания, иногда наблюдаются эпизоды возбуждения. В конечной фазе появляется дыхание Кусмауля или Чейна-Стокса, исчезают рефлексы, в частности реакция зрачков на свет, периоды возбуждения уже не наблюдаются.

Табл. 36

Стадии печеночной комы

Стадия	**Состояние сознания**	**Интеллектуальный статус, поведение**	**Неврологический статус**
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменен	Изменения психометрических тестов
1-я (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, концентрации, забывчивость	Мелкоразмашистый тремор, изменение почерка
2-я (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
3-я (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация,	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
4-я (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

Дифференцировать печеночную кому с другими комами не всегда легко, прежде всего, при отсутствии сведений о наличии предшествующего заболевания печени. Следует иметь в виду, что при циррозе печени к развитию печеночной комы могут привести желудочно-кишечное кровотечение, инфекция, прием некоторых лекарственных средств, обладающих гепатотоксическим действием, увеличение приема белков с пищей, длительные запоры, гиповолемия, выраженная гипокалиемия, в частности возникающая после применения некоторых диуретиков. Кроме того, выраженная энцефалопатия наблюдается не только при циррозах печени, но и других поражениях печени, например остром гепатите токсического и алкогольного происхождения, острой жировой дистрофии печени у беременных и др.

Гепаторенальный синдром

Гепаторенальный синдром (ГРС) – функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек.

Международное общество по изучению асцита для установления диагноза ГРС рекомендует использовать следующие критерии (Salerno F. , GerbesA. , GinesP. , WongF. , ArroyoV.) :

– цирроз печени с асцитом;

– креатинин сыворотки крови выше 1,5 мг/дл (более 133 ммоль/л);

– не отмечается снижения сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл (133 ммоль/л) после 2-дневной отмены диуретической терапии и введения жидкости с альбумином (рекомендуемая доза альбумина 1 г на 1 кг массы тела в сутки до максимальной дозировки 100 г/сут);

– отсутствуют другие причины для развития почечной недостаточности (шок, сепсис, уменьшение объема циркулирующей плазмы, использование нефротоксичных лекарств);

– исключены паренхиматозные заболевания почек при наличии протеинурии более 500 мг/сут, микрогематурии (более 50 эритроцитов в поле зрения) и/или изменений почек при ультрасонографии.

У больных с декомпенсированным циррозом печени в конечном итоге присоединяется и прогрессирует функциональная почечная недостаточность. Примерно у 15% пациентов ГРС развивается в течение 6 мес. от момента первой госпитализации по поводу асцита, у 40% – в течение 5 лет.

Возможно развитие двух типов гепаторенального синдрома. ГРС 1-го типа протекает с быстрой декомпенсацией, уровень сывороточного креатинина обычно превышает 2,5 мг/дл. Этот синдром чаще возникает на фоне СБП, алкогольного гепатита или выполнения объемного парацентеза без последующего восполнения альбумином. Без лечения или пересадки печени больные с ГРС 1-го типа живут не более 2 недель. ГРС 2-го типа развивается у пациентов с декомпенсацией заболевания печени и тесно связан с резистентным асцитом. Характеризуется медленным течением, меньшей выраженностью почечной недостаточности (креатинин сыворотки не превышает 1,5–2,5 мг/дл).

Специфических клинических симптомов ГРС нет. Клинические признаки определяются сочетанием острой почечной недостаточности с прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Характерны жажда, апатия, слабость. У больных увеличивается в объеме живот, падает артериальное давление (АД), возможно нарастание желтухи. К типичным почечным признакам относятся олигурия, снижение фильтрационной функции почек с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина и азота мочевины крови. При этом концентрационная способность почек достаточно сохранна.

При наличии у пациента выраженного асцита без ответа на проводимую терапию, артериальной гипотензии, гипонатриемии следует помнить о вероятности развитии у

него ГРС. После выявления почечной недостаточности диагностика ГРС осуществляется методом исключения. Необходимо последовательно исключить преренальную почечную недостаточность, развивающуюся при потере жидкости, гемодинамический и септический шок, приводящий к острому канальцевому некрозу, прием нефротоксических препаратов, хронические заболевания почек и обструкцию мочевыводящих путей. ГРС диагностируется, если все другие причины почечной недостаточности исключены, а также проведено лечение гиповолемии и сепсиса.

Чаще всего ГРС приходится дифференцировать с острым канальцевым некрозом при токсических нефропатиях, нефритом, тяжелой инфекцией (сепсис, острый холангит, лептоспироз, лихорадка), анурией при декомпенсированной сердечной недостаточности.

Дилюционная гипонатриемия

Гипонатриемия разведения, или дилюционная гипонатриемия, у пациентов с циррозом печени представляет собой клинический синдром и диагностируется на основании **следующих признаков:**

- снижение уровня сывороточного натрия ≤130 ммоль/л.
- увеличение внеклеточного объема жидкости.
- наличие асцита и/или периферических отеков.

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

Предрасполагающими факторами к развитию дилюционной гипонатриемии считаются прием НПВП и выполнение объемного парацентеза без последующего введения плазмозамещающих растворов. У больных циррозом печени она развивается, как правило, в течение нескольких дней/недель, хотя возможны и острые состояния. У большинства пациентов уровень натрия сыворотки крови

колеблется от 125 до 130 ммоль/л, однако у части больных этот показатель может снижаться до 110–125 ммоль/л.

Клинически гипонатриемия проявляется тошнотой, рвотой, апатией, анорексией, летаргией, судорогами, дезориентацией, головной болью. Неврологические симптомы, возникшие при этом состоянии, бывают трудно отличимыми от проявлений печеночной энцефалопатии.

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

В некоторых случаях, определяемых индивидуально в зависимости от состояния пациента, необходима коррекция гипонатриемии.

Диагностика цирроза печени

Принципы ранней диагностики циррозов печени на стадии паренхиматозной и сосудистой компенсации включают:

1. Тщательный осмотр больного, УЗИ, биопсию печени и традиционные биохимические исследования (аминотрансферазы, билирубин и его фракции, щелочная фосфатаза, гамма-глютамилтранспептидаза, белково-осадочные пробы и белковые фракции крови, факторы свертывания крови, сывороточная (ложная) холинэстераза), обследование при любых жалобах астенического, диспепсического, абдоминально-болевого и вегето-дистонического характера при желудочно-кишечных кровотечениях, геморрагических диатезах, поражении сосудов, лихорадке или субфебрилитете неясной этиологии.
2. Исключение органического заболевания печени при любых хронических заболеваниях органов брюшной полости: хроническом гастрите, гастродуодените, эрозиях желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистите, желчнокаменной болезни, язвенной болезни, панкреатите, хроническом колите, неспецифическом язвенном колите,

кровоточащем геморрое 2-3 стадии, при пупочных грыжах, частых пищевых токсикоинфекциях.

3. Исключение хронического заболевания печени у больных сахарным диабетом, дерматозами, при неясной этиологии анемии, лейкопении и тромбоцитопении, импотенции, дисменорее, аменорее, бесплодии, при хронических заболеваниях почек, частых переломах костей, поражениях сердечно-сосудистой системы с гипердинамическим синдромом (тахикардия, одышка, цианоз при нормальных размерах сердца и отсутствии признаков застойной сердечной недостаточности), при плевральных выпотах и отеках неясного генеза.
4. Учет факторов риска: острый вирусный гепатит (ОВГ) или контакты с больными ОВГ, гемотрансфузии, алкоголизм, хирургические операции, случаи желтух в анамнезе, системные заболевания с лекарственной отягощенностью, заболевания крови, состояния после химиотерапии и радиотерапии по поводу онкологических заболеваний.

Клинические лабораторные тесты включают определение общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы и других анализов, отражающих функциональное состояние печени.

Общий анализ крови: анемия (обычно при декомпенсированном циррозе печени), при развитии синдрома гиперспленизма – панцитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения); в периоде обострения цирроза – лейкоцитоз (возможен сдвиг лейкоцитарной формулы влево), увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: при циррозе печени имеет значение определение параметров, характеризующих почечную функцию (белок, лейкоциты, эритроциты, креатинин, мочевая кислота). Это важно, так как у половины пациентов с циррозом печени и асцитом выявляется почечная недостаточность с дальнейшим развитием гепаторенального синдрома – протеинурии, цилиндрурии, микрогематурии.

Биохимический анализ крови включает определение активности ферментов цитолиза: АлАТ,АсАТ,ЛДГ (лактатдегидрогеназы); ферментов холестаза – γ-ГТП (гаммаглутамилтранспептидазы), билирубина, щелочной фосфатазы.

Результаты этих тестов отражают функциональную способность печени, поэтому могут быть использованы в качестве маркеров повреждения печени.

Синдром цитолиза (синдром нарушения целостности гепатоцитов). Биохимические проявления цитолиза при заболеваниях печени по своему диагностическому значению значительно выше клинических, но существенно уступают морфологическим. Сущность этих проявлений состоит в том, что в крови повышается содержание тех веществ, которые синтезируются или депонируются в гепатоцитах. В норме содержание таких веществ в гепатоцитах значительно выше, чем в крови или желчи. При повреждении гепатоцитов, естественно, такие вещества поступают в кровь. Отмечается повышение индикаторных ферментов (название этой группы ферментов связано с тем, что они являются индикаторами цитолиза) – АлАТ, АсАТ, ЛДГ (5-я фракция), альдолаза, содержание билирубина (особенно его неконъюгированная форма) иснижение активности секреторных ферментов (холинэстеразы, церулоплазмина, проанти-коагулянтов).

В оценке степени выраженности патологического процесса основное значение придается активности АлАТ и АсАТ. Повышение их уровня в сыворотке крови менее чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривается как умеренная, от 5 до 10 раз – как средняя степень и свыше 10 раз – как высокая степень выраженности.

Синдром холестаза (синдром нарушения экскреторной функции печени). Сопровождается повышением в крови: активности экскреторных ферментов (щелочной фосфатазы, γ-ГТП, 5-нуклеотидазы, глюкуронидазы); содержания холестерина, фосфолипидов,

жёлчных кислот; концентрации билирубина (особенно его конъюгированной формы).

Мезенхимально-воспалительный синдром (синдром иммунного воспаления). Данный синдром является выражением процессов сенсибилизации клеток иммунокомпетентной системы и активации ретикулоэндотелиальной системы и определяет активность патологического процесса. Характерно ускорение СОЭ, лейкоцитоз, эозинофилия, увеличение тимоловой пробы, уменьшение сулемовой пробы, гипер α_2- и γ-глобулинемия, появление С-реактивного белка, возможны иммунологические проявления: появление антител к ткани печени, LE-клеток и др.

Синдром печёночно-клеточной недостаточности. Его основу составляет прогрессирующее снижение синтетических функций печени. Является следствием любого рассмотренного выше синдрома (воспалительного, холестатического, цитолитического) или их сочетания.

Для данного синдрома характерно снижение в сыворотке крови содержания общего белка и альбуминов, I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI факторов свёртывания крови, холестерина, фосфолипидов, жёлчных кислот, активности секреторных ферментов и повышение концентрации билирубина (особенно его неконъюгированной формы).

Определение альбумина и коагулограммы (протромбиновый индекс, протромбиновое время) имеет клиническое значение для оценки синтетической функции печени. Если гипоальбуминемия отражает хронизацию печеночной дисфункции, то увеличение протромбинового времени может служить маркером тяжести дисфункции печени.

Инструментальные методы исследования цирроза печени

- ***Ультразвуковое исследование*** (УЗИ) позволяет определить общие очертания и размеры печени и селезёнки, диаметр воротной вены и структуру тканей печени, наличие жидкости в брюшной полости (асцит), выявить

акустическую неоднородность печёночной паренхимы и признаки портальной гипертензии. Также УЗИ используют для определения очагов злокачественного перерождения тканей печени – первичного рака печени (печеночно-клеточный рак). При применении допплеровской установки можно определить особенности портальной и внутрипеченочной гемодинамики.

- ***Компьютерная томография***– более информативный метод, особенно у больных с асцитом и выраженным метеоризмом, который позволяет получить информацию о плотности, гомогенности печёночной ткани; хорошо выявляет даже небольшое количество асцитической жидкости.

- ***Магниторезонансная томография.*** Магниторезонансная томография позволяет получить изображение паренхиматозных органов брюшной полости, крупных сосудов, забрюшинного пространства. С помощью этого метода можно диагностировать заболевания печени и других органов; определить уровень блокады портального кровообращения и степень выраженности коллатерального кровотока; состояние отводящих вен печени и наличие асцита; оценить функцию спленоренального анастомоза после хирургического лечения.

- ***Радионуклидное сканирование*** (сцинтиграфия). Исследование проводят с коллоидными препаратами 197Au или 99mTc. Этот метод обладает меньшей разрешающей способностью, чем ультразвуковое исследование, однако, в отличие от последнего, сцинтиграфия печени предоставляет возможность выявить снижение секреторно-экскреторной функции печени. При циррозе уменьшается способность печени захватывать и удерживать радиофармацевтические вещества. Пониженная концентрация радиоактивного элемента в печени спустя некоторое время после его введения снижает контрастность картины печени. Также выявляются нефункционирующие зоны, вообще неспособные фиксировать радиофармацевтический препарат.

Параллельно с уменьшением захвата радиофармацевтического препарата на уровне печени увеличивается его захват на уровне селезенки. На снимке определяется селезенка увеличенных размеров. Осаждение радиофармацевтического препарата в костях таза и позвоночника является неблагоприятным признаком, говорящим о критическом снижении функции печени.

- ***Ангиографические исследования*** (целиакография и спленопортография) позволяют выявить наличие и характер портальной гипертензии.

Селективную целиакографию (ангиографию чревного ствола) целесообразно использовать при разноречивых результатах УЗИ и сканирования. Данный метод диагностики даёт важные сведения о состоянии артериального кровоснабжения печени и селезенки, и позволяет диагностировать злокачественные опухоли печени.

При спленопортографии в селезенку вводится водорастворимое контрастное вещество (билигност, верографин, гепак) и выполняется серия снимков (рис. 32). В случае перенесенной ранее спленэктомии портографию можно выполнить путем канюляции пупочной вены. Этот метод позволяет выявить уровень блока. Спленопортография может быть выполнена путем прямой пункции селезенки, но в настоящее время этот метод не применяется: выполняется катетеризация нижней полой вены или печеночных вен.

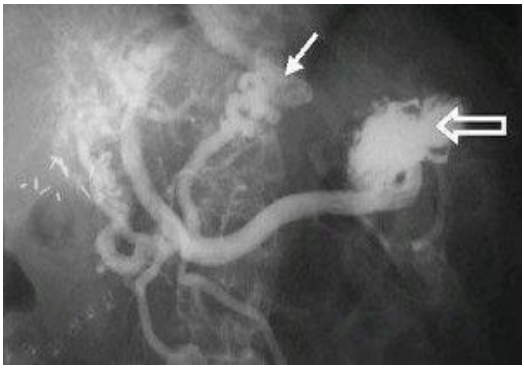


Рис. 32. Варикозные вены в гастроэзофагеальной области (указаны мелкой стрелкой).

- ***Эзофагогастродуоденоскопия.*** Эндоскопическое исследование пищевода и желудка позволяет диагностировать варикозные вены пищевода, реже – кардиального отдела желудка. Кроме того, с помощью этого исследования можно определить тяжесть трофических изменений слизистой пищевода и стенки вен, а также выявить факторы риска возникновения кровотечений (расширение пищевода, эрозивный эзофагит, телеангиэктазии и красные маркеры: пятна «красной вишни», гематоцистные пятна). Эзофагогастродуоденоскопия выполняется у всех пациентов с подозрением на наличие портальной гипертензии. При обнаружении варикозных вен пищевода или желудка диагноз портальной гипертензии не вызывает сомнений.

- ***Пункционная биопсия печени*** позволяет провести гистологическое исследование биоптата и выявить стадию процесса. Биопсию можно проводить только при протромбиновом индексе более 60% и количестве тромбоцитов более 60 млн/мл. Процедура проводится острой иглой под визуальным контролем во время УЗИ или КТ.

Пункционная биопсия может играть ключевую роль в установлении этиологии цирроза печени и определении его активности. При наличии противопоказаний к биопсии (например, асцит или нарушение свёртывания крови) её следует выполнить через яремную вену. Для оценки прогрессирования заболевания желательно проведение биопсии в динамике.

К основным гистологическим критериям цирроза печени относятся: окруженные соединительнотканными септами узлы регенерации паренхимы, не содержащие центральных вен; соединение септами сохранившихся центральных вен и портальных трактов (рис. 33). Нерегулярность архитектоники (наличие гепатоцитов различной величины, утолщение печеночных пластинок,

неравномерное изменение просвета сосудов, избыток ветвей печеночной вены по отношению к числу портальных трактов).

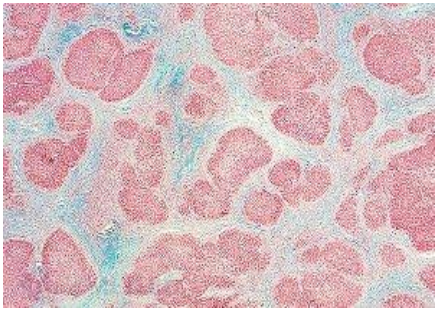


Рис. 33. Гистологическая картина при циррозе печени

◆ **Лапароскопия** позволяет уточнить стадию хронического заболевания печени (гепатит или цирроз), морфологический вариант цирроза (мелкоузловой, крупноузловой, смешанный), выявить признаки с морфологическим исследованием (прицельная биопсия печени).

Лапароскопическое исследование особенно ценно в диагностике злокачественного поражения печени. При первичном раке печени на поверхности органа обнаруживают узлы различной формы и величины желтовато-розового цвета на фоне увеличения соответствующей доли печени. Решающее значение для диагностики в этих случаях имеют данные прицельной биопсии печени.

Дифференциальная диагностика

Рак печени. Сходную клиническую картину имеют такие заболевания печени, как первичный рак печени и особенно цирроз-рак.

Цирроз-рак возникает как у лиц, перенесших в прошлом острый вирусный гепатит, так и у больных алкогольной болезнью печени. Рак может развиться на фоне многолетнего цирроза печени с яркой клинической

симптоматикой или латентного цирроза печени. Распознавание цирроза-рака основывается на быстром прогрессировании заболевания печени, истощении, лихорадке, абдоминальном болевом синдроме, лейкоцитозе, анемии, резком увеличении СОЭ. Правильной диагностике первичного рака помогают короткий анамнез заболевания, значительная, иногда каменная плотность неравномерно увеличенной печени. При "типичном" варианте этого заболевания печени бывают постоянная слабость, похудание, анорексия, не поддающийся терапии диуретиками асцит. Асцит развивается вследствие тромбоза воротной вены и ее ветвей, метастазов в перипортальные узлы и карциноматоза брюшины. В отличие от цирроза печени спленомегалия, эндокринно-обменные нарушения встречаются редко.

Для диагностики цирроза-рака и первичного рака печени целесообразно использовать сканирование печени и ультразвуковое исследование. Однако это лишь отсеивающие тесты, указывающие на "очаговую" или "диффузную" патологию без конкретного диагноза.

Критериями достоверного диагноза при первичном раке печени и циррозе-раке являются обнаружение α-фетопротеина в реакции Абелева-Татаринова, лапароскопия с прицельной биопсией, а также ангиография, особенно важная при холангиоме.

Фиброз печени. *Х*арактеризуется избыточным образованием коллагеновой ткани. Как самостоятельное заболевание печени обычно не сопровождается клинической симптоматикой и функциональными нарушениями. В редких случаях при врожденном фиброзе печени, шистосомозе, саркоидозе развивается портальная гипертензия. Критерии достоверной диагностики морфологические – в отличие от цирроза печени, при фиброзе дольковая архитектоника печени сохраняется.

Наиболее часто в клинической практике за цирроз печени ошибочно принимают альвеолярный эхинококкоз, констриктивный перикардит, амилоидоз, болезни накопления. Иногда проводится дифференциальная

диагностика с сублейкемическим миелозом и болезнью Вальденстрема.

Альвеолярный эхинококкоз. При альвеолярном эхинококкозе первым признаком заболевания становится увеличение печени при ее необыкновенной плотности. Часто ограничена подвижность диафрагмы. К диагностическим ошибкам ведут обнаруживаемые у части больных увеличение селезенки и нарушения функциональных проб печени. Диагностике помогает тщательное рентгенологическое исследование, особенно с применением пневмоперитонеума, а также сканирование печени. Критериями достоверного диагноза эхинококкоза служат специфические антитела.

Констриктивный перикардит. Констриктивный перикардит (с преимущественной локализацией в области правого желудочка) – одиниз адгезивных перикардитов, представляет собой результат медленного зарастания перикардиальной полости фиброзной тканью, что ограничивает диастолическое наполнение сердца и сердечный выброс. Заболевание развивается вследствие хронического туберкулезного поражения сердечной сорочки, травм и ранений области сердца, гнойных перикардитов. Первые признаки сдавления сердца возникают среди более или менее длительного благополучия и характеризуются ощущением тяжести в правом подреберье, увеличением и уплотнением печени, главным образом левой доли, чаще безболезненной при пальпации. Одышка возникает только при физической нагрузке, пульс мягкий, малого наполнения. Типично повышение венозного давления без увеличения сердца.

Для правильного распознавания заболевания важно учитывать анамнез и помнить, что при констриктивном перикардите застой в печени предшествует декомпенсации кровообращения. Критерием достоверного диагноза являются данные рентгенокимографии или эхокардиографии.

Сердечный цирроз печени. Сердечный цирроз печени, формирующийся в развернутой и терминальной стадии констриктивного перикардита, протекает с упорным

асцитом, гепатоспленомегалией, но в отличие от других форм цирроза сопровождается высоким венозным давлением, резкой одышкой, набуханием шейных вен, цианозом. Сочетание гипертензии в системе верхней полой вены и застоя в печени и в воротной вене с образованием раннего асцита заставляет заподозрить констриктивный перикардит, а рентгенокимография или эхокардиография – достоверно его распознать.

Доброкачественный сублейкемический миелоз. Доброкачественный сублейкемический миелоз (остеомиелосклероз, миелофиброз) – хронический лейкоз, берущий начало от клетки-предшественницы миелопоэза, в большинстве случаев сопровождающийся разрастанием фиброзной ткани в костном мозге.

При клиническом обследовании обнаруживается увеличение селезенки, в большинстве случаев значительное, часто увеличивается и печень, что обычно ведет к ошибочной диагностике цирроза. Этому способствует мало измененная картина периферической крови: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз с преобладанием зрелых форм, который нарастает очень медленно, часто годами. Развитие фиброза в печени может приводить к портальной гипертензии, а она традиционно расценивается как "достоверный" признак цирроза. Диагностике помогает диссоциация между картиной периферической крови и спленомегалией. Однако критерием достоверной диагностики являются данные трепанобиопсии, выявляющие выраженную клеточную гиперплазию, обилие мегакариоцитов, разрастание соединительной ткани.

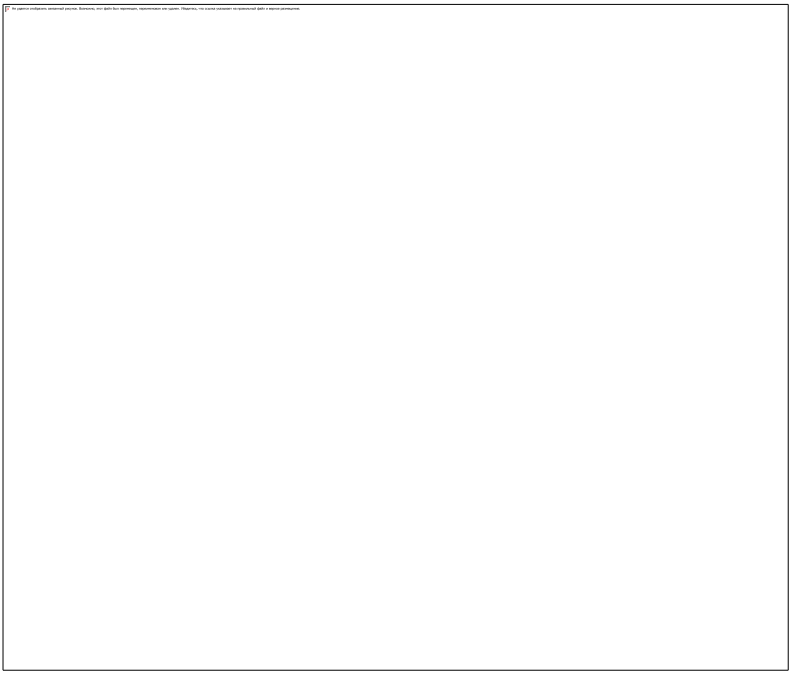
Амилоидоз печени. Амилоидоз печени – обычно проявление системного заболевания, в патогенезе которого большую роль играют иммунологические нарушения и изменения белкового обмена. Несмотря на возможность белковых сдвигов, особенно α_2-глобулинемии и нарушения факторов клеточного иммунитета, единственным критерием достоверного диагноза остаются данные пункционной биопсии печени.

Гемохроматоз. Гемохроматоз – генетически обусловленное заболевание с усиленным всасыванием железа в кишечнике, повышенным содержанием в сыворотке крови и чрезмерным отложением его в печени, поджелудочной железе, ретикулоэндотелии, коже и других тканях. При цирротическом варианте отмечаются гепатолиенальный синдром, диспротеинемия, значительно повышено железо сыворотки, но достоверная диагностика основывается на данных пункционной биопсии печени.

Болезнь Вильсона-Коновалова. Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) – наследственно обусловленная ферментопатия, связанная с нарушением биосинтеза церулоплазмина, ответственного за транспорт меди в организме. При абдоминальной форме болезни гепатолиенальный синдром с быстрым прогрессированием симптомов поражения печени становится ведущим. Критерии достоверной диагностики – снижение сывороточного церулоплазмина, обнаружение кольца Кайзера-Флейшера.

Макроглобулинемия Вальденстрема. Макроглобулинемия Вальденстрема – парапротеинемический гемобластоз, одна из разновидностей опухоли лимфатической системы, дифференцированные элементы которой представлены М-иммуноглобулинсинтезирующим лимфоцитом. Увеличение печени, селезенки, лимфаденопатия могут быть ведущими симптомами заболевания, особенно в начальной стадии. Критерием достоверной диагностики служит морфологическое доказательство лимфопролиферативного процесса (пунктат грудины, селезенки, печени, лимфатических узлов) и выявление моноклоновой гипермакроглобулинемии типа IgM.

Схема 1. Программа дифференциальной диагностики у больных с увеличением печени и селезенки



Лечение цирроза печени

Режим и лечебные мероприятия у больных циррозом печени определяются этиологическими факторами заболевания, степенью активности и компенсации, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний. Больным противопоказаны печеночные экстракты, тепловые и физиотерапевтические процедуры на область печени, бальнеологические методы лечения, минеральные воды, лечебное голодание.

Лечение цирроза печени, в основном, патогенетическое и симптоматическое. Этиотропная терапия (исключение причинного фактора) возможна лишь при некоторых этиологических формах цирроза печени, например вирусном, алкогольном, медикаментозном, вторичном билиарном.

Основные направления лечения цирроза печени должны быть обращены на:

- ***Устранение факторов, приведших к развитию заболевания и способствующих его прогрессированию.*** К этому направлению лечения цирроза печени относится: лечение вирусного гепатита, отказ от алкоголя, отмена гепатотоксичных лекарственных препаратов (цитостатики, некоторые антибиотики, парацетамол, психотропные средства) и др.

  При вирусных поражениях – противовирусное лечение (интерфероны, аналоги нуклеозидов); гемохроматозе – удаление избытка железа из печени – кровопускания; болезни Вильсона-Коновалова – образование комплексов с медью и их выведение (Д-пеницилламин, триентин); алкогольных поражениях печени – отказ от приема алкоголя; при лекарственных поражениях – отмена гепатотропных лекарств; трансплантация печени.
- ***Режим.*** Режим при лечении больных циррозом печени должен быть всегда щадящим, физическую нагрузку ограничивают. При активности и декомпенсации процесса показан постельный режим. Физиологической предпосылкой благоприятного воздействия постельного режима является усиление кровоснабжения печени в горизонтальном положении, особенно увеличивается энтеропортальный кровоток, что способствует активности регенераторных процессов.
- ***Диета при лечении цирроза печени.*** Больным назначают полноценное сбалансированное 5-6 разовое питание для лучшего оттока желчи, регулярного стула. Рекомендуют

диету в пределах стола №5. При энцефалопатии прием белка уменьшают до уровня, при котором не появляются симптомы аммиачной интоксикации. Поваренную соль ограничивают, при асците назначают бессолевую диету. При задержке жидкости в организме, нарушении кислотно-основного состояния рацион дополняют фруктами и ягодами с повышенным содержанием калия. Благотворное влияние оказывают разгрузочные дни – питание ягодами (клубника, малина – 1,5 кг), фруктами (яблоки – 1,5 кг), творогом (400 г) и молоком (1 л). При зуде и брадикардии уменьшают объемы мясных белков, бобовых продуктов, содержащих триптофан, тирозин, цистин и метионин, которые являются источником образования токсичных метаболитов и аммиака.

- ***Медикаментозное лечение цирроза печени.*** В лечении цирроза печени используются следующие направления медикаментозной терапии:
  - Препараты, улучшающие метаболизм печеночных клеток и стабилизирующие мембраны гепатоцитов – гептрал, гепа-мерц, глютаминовая кислота, липоевая кислота, эссенциале, витамины, кокарбоксилаза.
  - Трансфузионная терапия в лечении цирроза печени. Препараты крови, ее компонентов, кровезаменители, растворы электролитов. Показаниями для назначения трансфузионной терапии при лечении цирроза печени – служат: геморрагический синдром, явления печеночно-клеточной недостаточности, асцит, нарушения электролитного баланса. При геморрагическом синдроме, обусловленном печеночно-клеточной недостаточностью или портальной гипертензией с гиперспленизмом, показано переливание свежезаготовленной крови, нативной концентрированной плазмы. Эти препараты обладают выраженным гемостатическим действием в результате влияния на систему свертывания крови, увеличения числа тромбоцитов. При отечно-асцитическом синдроме

на фоне гипопротеинемии и гипоальбуминемии, при лечении цирроза печени показано применение нативной концентрированной плазмы и 20% раствора альбумина.

- Глюкокортикоидные гормоны при лечении цирроза печени назначаются строго по показаниям – доказанная активность процесса в компенсированной стадии цирроза печени. Препараты этой группы назначаются в активной стадии вирусного и билиарного цирроза, а также при выраженном гиперспленизме. При алкогольном циррозе терапия глюкокортикоидами показана в случае выраженной активности процесса, обусловленной присоединением острого алкогольного гепатита, с явлениями энцефалопатии или при тяжелом течении с симптомами печеночно-клеточной недостаточности или гиперспленизма. Дозировка определяется индивидуальной толерантностью и активностью патологического процесса.
- Дезинтоксикационная терапия в лечении цирроза печени назначается с целью устранения диспепсических расстройств и запоров (с целью снижения всасывания токсических веществ, образующихся в толстой кишке), для этого назначают ферментные препараты, не содержащие желчные кислоты (микразим, креон, тризим, мезим, панкреатин), кишечные адсорбенты (для очищения кишечника – лактофильтрум, энтеросорбент, энтеросгель, активированный уголь).

Лечение синдрома холестаза

Основными направлениями в лечении синдрома холестаза при циррозе печениявляются восстановление нарушенных механизмов транспорта желчи от базолатеральной мембраны гепатоцита до кишечника и купирование клинических симптомов заболевания.

Из препаратов, воздействующих на определенные звенья патогенеза холестаза, в настоящее время используются два: S-адеметионин (Гептрал®) и урсодеоксихолевая кислота (УДХК) (Урсосан®, Урсолив®).

Адеметионин-1,4-бутандисульфонат (S-адеметионин, Гептрал®) – биологически активное вещество, входящее в состав тканей и жидких сред организма, но в наивысшей концентрации содержится в печени. Он участвует в ряде биохимических процессов в каждой клетке организма, важнейшими из которых являются трансметилирование и транссульфидирование.

В результате лечения S-адеметионином нормализуется текучесть (проницаемость) клеточных мембран, повышается активность Na+K+АТФазы, увеличивается энергетический потенциал клетки и, таким образом, улучшается захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналикулы. В клетках увеличивается синтез и содержание тиолов (глютатиона, таурина, сульфатов), которые обладают защитным действием от цитотоксического эффекта свободных радикалов, желчных кислот и других токсических компонентов, поступающих или образующихся в гепатоците, в том числе и биологических субстанций, ответственных за появление кожного зуда. Обладает антидепрессивной и гепатопротективной активностью.

Назначается препарат в течение двух-трёх недель ежедневно в/в или в/м по 5-10 мл (400-800 мг), а в дальнейшем принимается внутрь по 400 мг 2–4 раза в день натощак в течение 1,5 – 2-х месяцев.

Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) – обладает разносторонним позитивным действием на гепатобилиарную системубезопасность применения которой и эффективность в отношении клинических и лабораторных симптомов холестаза доказаны. УДХК представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся в кишечнике и печени, составляющую 0,1-5% от общего пула желчных кислот. При приеме лекарственных препаратов, содержащих урсодеоксихолевую кислоту, ее доля в общем пуле желчных кислот увеличивается до 60%. Препарат нетоксичен вследствие гидрофильности молекулы.

УДХК вытесняет токсичные желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции (путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной кишке), предупреждая их повреждающее действие на мембраны. Кроме того, она способна встраиваться в мембраны гепатоцитов, оказывая цитопротективное действие, уменьшая продукцию на поверхности гепатоцитов антигенов HLA I класса, предотвращая развитие аутоиммунных реакций (иммуномодулирующее действие). УДХК предотвращает также другие эффекты токсичных желчных кислот: дисфункцию митохондрий, выход цитохрома С из мембран в цитозоль клетки с последующим развитием апоптоза, нарушение гомеостаза клеточных ионов и клеточной смерти посредством некроза.

Оптимальная доза УДХК составляет 10-15 мг/кг в сутки, суточная доза делится на 2 – 3 приема. Препарат принимается длительно (постоянно).

Эффект от применения препаратов, используемых при синдроме холестаза, как правило, больными оценивается по тому, как они влияют на зуд (его выраженность обычно уменьшается через несколько дней, но исчезает зуд лишь через один-два месяца от начала лечения). Врачами эффект оценивается, кроме того, по клиническим и лабораторным показателям (уровни ЩФ, ГГТП, холестерина и др.).

Лечение асцита

Больным должен быть рекомендован постельный режим, обеспечивающий наилучшие условия для функционирования печени. Назначается бессолевая диета, которая является основой терапии отечно-асцитического синдрома. В клинической практике назначают диетический стол № 7а по Певзнеру.

В соответствии с рекомендациями Международногообщества по изучению асцита, пациентам с **асцитом I степени** назначают только диету с ограничением солидо 1,5 г в сутки.

При **асците II степени** в дополнение к диете назначают***спиронолактон*** в начальной дозе 100–400 мг в сутки или***амилорид*** по 5–10 мг в сутки. Больным с периферическими отеками дополнительно назначают ***фуросемид***по 40–80–160 мг в сутки. Цель диетических и терапевтическихмероприятий –снижение массы тела на 0,5 кг в день дополного исчезновения асцита или отеков.

Пациентам с **асцитом III степени** выполняют тотальный парацентез с назначением раствора альбуминачеловека из расчета 8 г на каждый удаленный литр асцитической жидкости для профилактики циркуляторных расстройств. Эта процедура безопасна, эффективна и имеет меньшепобочных эффектов, чем диуретическая терапия. Приэвакуации жидкости объемом >5 л предпочтительнееназначение раствора альбумина, а не плазмозамещающих растворов (декстран с различной молекулярноймассой). В дальнейшем, ввиду задержки натрия утаких пациентов, им назначают достаточно высокиедозы мочегонных препаратов в сочетании с бессолевойдиетой.

Необходимо помнить, что при приеме диуретиковчасто развиваются портосистемная энцефалопатия вотсутствие других провоцирующих факторов, а такжепочечная недостаточность и электролитные нарушения (гипонатриемия, гипо- и гиперкалиемия). У мужчинприменение высоких доз спиронолактона приводит кразвитию гинекомастии и эректильной дисфункции. Диуретическую терапию считают адекватной приснижении массы тела на 1,0 кг в день у пациентов сасцитом и периферическими отеками и на 0,5 кг в деньпри наличии лишь одного асцита.

Если правильное назначение мочегонных препаратовне приводит к уменьшению асцита, его называют ***резистентным***, что встречается у 10% больных сциррозом печени и асцитом. Выживаемость таких пациентов в течение 1 года не превышает 50%.

Выделяютследующие **диагностические критерии резистентногоасцита:**

- Длительность лечения: интенсивная терапия мочегонными препаратами (максимальные дозы антагонистов альдостерона – 400 мг в сутки, фуросемида – 160 мг в сутки) в течение 1 нед при соблюдении диеты с содержанием соли до 5,2 г в сутки.
- Отсутствие ответа на лечение: снижение массы тела <0,8 кг каждые 4 дня.
- Ранний рецидив асцита: появление асцита 2–3 степени в течение 4 нед от начала лечения.
- Осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов:

  – портосистемная энцефалопатия, развившаяся в отсутствие других провоцирующих факторов;

  – почечная недостаточность — увеличение креатинина сыворотки крови более чем на 100% доуровня >2 мг/дл у пациентов, отвечающих налечение;

  – гипонатриемия — уменьшение уровня сывороточного натрия более чем на 10 ммоль/л доуровня <125 ммоль/л;

  – гипокалиемия — снижение уровня калия сыворотки крови <3,5 ммоль/л;

  – гиперкалиемия — повышение уровня сывороточного калия >5,5 ммоль/л.

Радикальный метод лечения цирроза печени, осложненного резистентным асцитом – трансплантация печени, что часто сопряжено с длительным наблюдением пациента в листе ожидания пересадки печени. Поэтому в течение периода, предшествующего операции,пациентам проводят трансъюгулярное портосистемное шунтирование (TIPS) или, им по необходимости 1 раз в2–4 нед выполняют парацентез, который проводят в сочетании с внутривенной трансфузией раствора альбумина.

Не следует забывать, что нередко асцит ошибочнорасценивают как резистентный. Причинами неэффективности диуретической терапии может быть несоблюдениенизкосолевой диеты, прием НПВП,

приводящих к задержке жидкости,назначение низких доз диуретиков.

Лечение печеночной энцефалопатии

Немедикаментозные методы

1. Элиминация этиологического фактора заболевания печени – в тех случаях, когда это возможно (например, при алкогольном циррозе).
2. Элиминация триггерных и отягощающих факторов ПЭ: остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции и др.
3. Санация кишечниканеобходима для удаленияазотсодержащих субстанций, особенно важного в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевойперегрузки белком и запора. Эффективно применение высоких клизм,позволяющих очистить толстуюкишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. В качестве растворов предпочтительнее применение препарата лактулозы (300 мл на 700 мл воды).
4. Диета. Рацион больного ПЭ должен содержатьбелок преимущественно растительного происхождения и лактальбумин ввиду их лучшей переносимости. Для предотвращения процессов катаболизма количество поступающего белка не должно быть <60 г/сут (настадии III–IV). После ликвидации признаков ПЭ суточное количество белка следует увеличить до 80–100 г/сут (1,0–1,5 г/кг массы тела). Необходимо учитывать, что укаждого больного циррозом печени свой порог переносимости пищевого белка, и 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 уменьшениюконцентрации аммиака и триптофана в плазме, однакоследует помнить, что больным циррозом печени свойственно развитие нарушения толерантности к глюкозе,

чтоиногда требует назначения инсулина. Применение фруктозы, сорбитола и ксилитола нецелесообразно вследствиеповышенного риска развития лактат-ацидоза.

Пища больного циррозом печени должна также содержать адекватное количество витаминов и микроэлементов; при нарушении всасывания витаминов показано ихпарентеральное введение.

Медикаментозное лечение

В лечении ПЭ помимо необходимых традиционныхмероприятий, включающих выявление и устранениеразрешающих факторов, назначение очистительныхклизм и антибиотиков, используют назначение препаратов, стимулирующих процессы обезвреживания «медиаторов энцефалопатии». Применение препаратов лактулозы, орнитина способствует связываниюаммиака.

Лактулоза **(Дюфалак®)** – синтетический неадсорбируемый дисахарид, который расщепляется в толстой кишке под действием уреазонегативных сахаролитических бактерий (*Bifidobacterium, Lactobacillus*) до короткоцепочечных жирных кислот (молочной, уксусной, масляной и пропионовой), что приводит к подкислению кишечного содержимого и подавлению роста уреазо-положительной протеолитическоймикрофлоры (*Clostridium, Enterobacter, Bacteroides*) засчет чего снижается продукция аммиака. При назначении лактулозы снижение pH в толстой кишке приводит к ускорению продвижения кишечного содержимого, что сокращает времяна образование аммиака и ускоряет его выведение, атакже способствует преобразованию NH3 в $NH4^+$ ипрепятствует прохождению NH3 из кишечника обратно в кровь. Кроме того, подавляется рост *E. coli*, чтоприводит к конкурентному увеличению уровней лактобактерий.

Положительный эффект лечения ПЭ лактулозойотмечается у 60–70% больных. Доза подбираетсяиндивидуально и составляет от 30 до 120 мл в сутки. Оптимальными дозами считаются те, при

назначениикоторых достигается мягкий стул 2–3 раза в сутки. Перорально лактулоза назначается длительно, пациентам с минимальной печеночной энцефалопатией дляпрофилактики перехода в клинически развернутуюстадию и сохранения работоспособности, пациентамс I или II стадией энцефалопатии в комплексной терапии для устранения эндогенной интоксикации и устранения симптомов печеночной энцефалопатии. Приразвитии тяжелой энцефалопатии или печеночнойкомы (III или IV стадия) лактулозу следует вводитьчерез назогастральный зонд или клизму. При назначении клизмы лактулоза задерживается в ободочнойи толстой кишке, что позволяет увеличить дозу (клизмы: 300 мл лактулозы плюс 700 мл воды) иизбежать риска аспирации у пациентов, который возрастает в подобных ситуациях.

L-орнитин-L-аспартат **(Гепа-мерц)** – гипоаммониемическое средство, снижающее повышенный уровень аммиака в организмепри заболеваниях печени. Действие препарата связано с участием в орнитиновом цикле мочевинообразования Кребса (образование мочевины из аммиака). Способствует выработке инсулина и соматотропного гормона. Улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания.

Выпускают как в виде раствора для внутривенной инфузии,так и в форме гранулята для перорального приема. Стандартная схема применения предусматриваетвнутривенное капельное введение 20–30 г препарата в течение 7–14 дней с последующим переходом напероральный прием по 10–15 г в сутки. Для достижения более быстрого и стойкого результата возможнакомбинация внутривенного и перорального способаприменения. Комбинированная терапия орнитином илактулозой способствует элиминации аммиака, как изкишечника, так и из крови, что обусловливает суммацию лечебных эффектов.

Антибиотики назначают с целью подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры. Ранее используемые антибиотики неомицин и паромомицин в

настоящее время не применяются в виду их ото– и нефротоксичности.

Рифаксимин – антибиотик широкого спектра действия, является полусинтетическим производным рифамицина. Применение рифаксимина при циррозе печени обосновано тем, что препарат уменьшает образование бактериями аммиака и других токсических соединений, участвующих в патогенезе печеночной энцефалопатии.

Рифаксимин 200 мг назначается в суточной дозе 1200 мг (по 2 таблетки 3 раза в день), 7-14-дневными ежемесячными курсами.

К другим антибиотикам, используемым убольных ПЭ, относят ципрофлоксацин и метронидазол.

Эффективность проводимой терапии определяют пообратному развитию симптомов ПЭ.

Лечение портальной гипертензии

Терапевтические мероприятия направлены на профилактику и устранение осложнений (кровотечения, асцит), а также на лечение болезней, вызвавших портальную гипертензию.

Задачи лечения портальной гипертензии

- Снижение портального давления.
- Остановка кровотечения из вен пищевода.
- Возмещение кровопотери и устранение гипоксии.
- Воздействие на коагуляционный потенциал крови.

Снижение портального давления

Диетотерапия

У пациентов с ПГ, вследствие увеличения кровенаполнения внутренних органов, отмечается увеличение сердечного выброса, снижение АД, гиперволемия. Поэтому диета этих больным должна содержать низкие количества натрия.

Медикаментозная терапия портальной гипертензии

Питуитрин. Действие питуитрина основано на сужении артериол органов брюшной полости, что вызывает

снижение печеночного кровотока и уменьшение портального давления на 40-60%. Для снижения портального давления назначается питуитрин в/в в дозе 20 ЕД на 200 мл 5% раствора глюкозы в течение 15-20 минут, затем по 5-10 ЕД через каждые 30-40 минут. Через каждые 4 часа инфузии повторяют.

Терлипрессин. Терлипрессин – синтетический аналог вазопрессина с замедленным действием. Может назначаться в комбинации с вазопрессином по 1-2 мг в течение 4 часов. При повторном введении эффект препарата уменьшается. При артериальной гипертензии препарат назначать не рекомендуется.

Нитраты. Нитраты являются венозными и артериальными вазодилататорами. Они снижают общее периферическое сопротивление, приводя к депонированию крови в периферических сосудах и уменьшению протока крови в портальную систему.

Нитроглицерин вводится внутривенно по 40-400 мкг/мин. Может назначаться и под язык по 0,6 мг каждые 30мин. Снижает портальное давление на 30%. Применяется самостоятельно и в сочетании с питуитрином. При комбинации нитроглицерина с вазопрессином можно добиться значительного снижения портального давления.

Для уменьшения явлений ПГ можно назначать также изосорбида динитрат (Кардикет, Нитросорбид), изосорбида мононитрат (Моно мак, Оликард).

β-адреноблокаторы. Для уменьшения явлений ПГ назначаются β-адреноблокаторы (пропранолол) по 20-40 мг в сутки в течение длительного времени (месяцев, лет). При приеме β-адреноблокаторов ЧСС должна снизиться на 25% от исходного уровня. Эти препараты способны снижать портальное давление примерно на 40%. Эффект достигается за счет снижения сердечного выброса и уменьшения ЧСС.

Соматостатин. Соматостатин влияет на гладкие мышцы мезентериальных сосудов и повышает сопротивляемость в артериолах внутренних органов, тем самым уменьшая портальный кровоток.

Синтетический аналог соматостатина – октреотид (Октреотид р-р д/ин. , Сандостатин) назначается в дозах по 25-50 мкг. Препарат также обладает селективным действием на гладкие мышцы сосудов и подавляет высвобождение вазодилатирующих пептидов.

Антибактериальная терапия. Необходимо помнить, что у всех пациентов с ПГ и кровотечением из варикозных вен пищевода и желудка существует высокая вероятность развития бактериальных инфекций. Профилактическое назначение антибиотиков может снизить этот риск. До идентификации возбудителя можно вводить цефотаксимв/в 1,0 г 2-3р/сут.

Хирургическое лечение портальной гипертензии

Показаниями к хирургическому лечению больных с синдромом портальной гипертензии являются: наличие варикознорасширенных вен пищевода или кардиального отдела желудка с кровотечением или без него, спленомегалия с гиперспленизмом и асцит.

Методы хирургического лечения портальной гипертензии

- Портосистемное шунтирование
- Трансюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование (ТИПШ)
- Дистальный спленоренальный шунт (ДСРШ)

Остановка кровотечения из вен пищевода

Смертность пациентов при каждом эпизоде кровотечения из варикозных вен составляет 30%. Это осложнение возникает у больных тяжелыми хроническими заболеваниями печени и у пациентов, уже имевших эпизоды кровотечений. Повторные кровотечения развиваются у 40% больных в течение 6 недель после первого эпизода. На эффективность лечения кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка влияют общее состояние больного и функциональное состояние печени.

Оперативное вмешательство при продолжающемся кровотечении из кардиального отдела желудка и нижней части пищевода должно выполняться в минимальные сроки у

больных групп А и В по шкале Child-Pugh. У больных группы С по шкале Child-Pugh проведение оперативных вмешательств связано с высоким риском развития осложнений и смертности.

Эндоскопическая склеротерапия. Склеротерапия расширенных вен может быть более эффективна, чем назначение β-адреноблокаторов для предотвращения кровотечений, но имеет больше побочных эффектов.

Эндоскопическая склеротерапия применяется на высоте кровотечения, непосредственно после остановки кровотечения, при выявлении факторов риска кровотечения (расширение вен II-III степени, величина портального давления более 300 мм. вод. ст., появление красных маркеров на слизистой пищевода).

Наиболее часто применяются следующие склерозирующие вещества: 5% раствор этаноламина олеата (Этамолин), 1-3% раствор полидоканола (Этоксисклерол), 3% раствор натрия тетрадецилсульфата (Фибро-Вейн, Тромбовар) для паравазального введения.

Преимуществами этого метода являются: возможность селективной облитерации вен пищевода и кардиального отдела желудка в тех местах, где их риск разрыва максимальный; отсутствие отрицательного воздействия процедуры на функцию печени и малая инвазивность метода. Метод позволяет добиться остановки кровотечения у 70% больных.

Осложнения склерозирующей терапии: некроз стенки пищевода при попадании склерозанта в мышечный слой пищевода, изъязвления слизистой оболочки различной степени выраженности.

Эндоскопическая склеротерапия как самостоятельный метод лечения показан больным с высоким риском операции, консервативная терапия у которых оказалась неэффективной, а также пациентам, неоднократно оперированным по поводу кровотечений из варикозных вен пищевода.

Эндоскопическоелигирование варикозных вен пищевода. Даннаяметодика является альтернативой

эндоскопической склеротерапии. Суть эндоскопического лигирования состоит в том, что вены перевязывают с помощью небольших эластических колец или специальных нейлоновых петель. При этом на каждую варикозно расширенную вену накладывают от 1 до 3 колец. Целью данной манипуляции является полное спадение вен с дальнейшим их склерозированием. Лигирование с помощью колец позволяет останавливать острое кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода не менее эффективно, чем склеротерапия, однако его сложнее производить в условиях продолжающегося кровотечения.

Тактика лечения при остром кровотечении из варикозных вен

Применяется ***вазопрессин*** – в/в 0,4-0,9 ЕД/мин в течение 12-24 ч, до остановки кровотечения (эффективность – 50-60%). Затем прерывают терапию или уменьшают дозу (0,1 ЕД/мин каждые 6-12 ч).

Добавляют ***нитроглицерин*** по 0,6 мг сублингвально каждые 30 мин или 40-400 мкг/мин внутривенно, или в виде накожного пластыря 10 мг/сут *для предотвращения коронарной и ренальной вазоконстрикции*. При этом уровень систолического АД должен быть выше 90 мм рт. ст.

Терлипрессин – синтетический аналог вазопрессина. Дозировка 2 мг каждые 4-6 часов (внутривенно), в течение 24-48 часов, до остановки кровотечения (эффективность – 60-80%).

Соматостатин повышает сопротивление в артериях внутренних органов и снижает портальный кровоток и портальное давление. Вводится болюсно в дозе 250 мкг с последующей внутривенной инфузией со скоростью 250-500 мкг в час (эффективность – 70-85%).

Синтетический аналог соматостатина – ***Октреотид*** (***Сандостатин***), вводится внутривенно со скоростью 25-50 мкг в час (иногда сначала назначается болюсно в дозе 50 мкг) до 5 суток (эффективность – 70-85%).

При неэффективности медикаментозной терапии для остановки кровотечения проводится баллонная тампонада

зондом Блэкмора. Метод применяется при массивных кровотечениях, при неэффективности терапии вазопрессином и/или в случае безуспешности эндоскопического лечения.

Зонд Блэкмора состоит из трехпросветной резиновой трубки с двумя баллонами круглой и цилиндрической формы. Два канала зонда служат для раздувания баллонов, третий (открывающийся в дистальной части зонда) для аспирации желудочного содержимого (контроль над эффективностью гемостаза). Зонд Блэкмора вводится через нос в желудок. Дистальный баллон (желудочный) раздувается (в него нагнетается воздух – 60-70 мл). Затем зонд подтягивают до ощущения сопротивления, возникающего при локализации баллона в области кардии. После этого в пищеводный баллон нагнетают еще 100-150 мл воздуха.

Осложнения: обструкция глотки, асфиксия, изъязвление пищевода.

Остановку возникшего кровотечения из варикозных вен пищевода проводят на фоне восполнения кровопотери (плазмозаменителями, эритромассой, донорской кровью, плазмой) в сочетании с введением викасола, кальция хлорида.

Лечение спонтанного бактериального перитонита

Лечение СБП целесообразно начинать очень быстро, что способствует увеличению выживаемости больных еще до получения культуры бактерий, высеянной из асцитической жидкости. Если не удается высеять микроорганизмы и, следовательно, приходится проводить лечение "вслепую", целесообразно одновременно использовать ***норфлоксацин*** и ***лактулозу*** для предотвращения проникновения бактерий из кишечника.

Препаратом выбора в терапии СБП является ***цефотаксим***– антибиотик из группы цефалоспоринов 3-го поколения. Препарат назначается по 2 г 2 раза в сутки в течение 7 дней. Антибиотик обладает минимальной гепатотоксичностью. Положительный результат лечения цефотаксимом наблюдается в 78-95 % случаев.

Назначение ***офлоксацина*** по 400 мг 2 раза в сутки внутрь у больных с неосложненным течением СБП так же эффективно, как и назначение цефотаксима внутривенно.

В качестве альтернативного метода лечения используется комбинация 1 г амоксициллина и 0,2 г клавулановой кислоты каждые 6 ч в течение 14 дней.

Низкая эффективность антибиотикотерапии определяется следующими признаками:

– отсутствие клинического эффекта через 3 дня после начала лечения

– отсутствие снижения количества нейтрофилов в асцитической жидкости

– наличие резистентной к данному антибиотику флоры по результатам посева.

Наличие одного или нескольких из этих признаков является показанием для замены антибиотика. Инфицирование анаэробами является показанием к назначению метронидазола.

Профилактический курс антибиотикотерапии показан больным циррозом печени при наличии кровотечений из органов желудочно-кишечного тракта для предупреждения бактериальных осложнений. Профилактику можно осуществлять несколькими антибиотиками. Препаратом выбора является норфлоксацин в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

Рецидивирующий спонтанный бактериальный перитонит является показанием к трансплантации печени. После первого эпизода СБП общая смертность в течение года достигает 61-78%.

Наиболее важным негативным предиктором выживаемости при СБП служит развитие почечной недостаточности во время инфекции. Назначение раствора альбумина человека в дозе 1,5 г/кг массы тела (но не >100 г сухого вещества) в день установления диагноза и в дозе 1 г/кг на 3-й день позволяет уменьшить смертность с 30 до 10%. Больным с сывороточным уровнем креатинина >1 мг/дл и билирубина >4 мг/дл введение указанных

дозальбумина обязательно. К другим факторам, связанным с повышением смертности у пациентов с СБП, относят наличие почечной недостаточности до эпизода СБП, пожилой возраст, положительный результат посева асцитической жидкости и высокий уровень билирубина.

Лечение гепаторенального синдрома

Лечение гепаторенального синдрома (ГРС) проводят на фоне продолжающейся терапии печеночной недостаточности. Целью лечения является коррекция гемодинамических нарушений, а именно достижение системной вазоконстрикции и почечной вазодилатации.

Режим. Постельный режим необходим как при заболеваниях печени, так и почек, но он более строг при развитии ГРС. Здесь необходимо иметь в виду отрицательное воздействие активных движений на почечное кровообращение. Страдающие гепаторенальным синдромом должны соблюдать строгий постельный режим (с экстраренальными симптомами 4-6 недель, при изолированном мочевом синдроме 3-4 недели).

Диетотерапия. В пищевом рационе пациентов ограничивается количество соли (до 2 г). При появлении признаков печеночной энцефалопатии следует уменьшить содержание белка в диете.

Медикаментозные методы лечения. Из фармакологических средств препаратами выбора считаются системные вазоконстрикторы и плазмозаменители. Вазоконстрикторы назначают ввиду того, что начальным звеном в патогенезе ГРС служит расширение артерий внутренних органов, вызванное активацией эндогенныхвазоконстрикторных систем с частичным спазмом почечных сосудов.

Вазоконстрикторы

Применяется ***вазопрессин***– в/в 0,1 – 0,4 ЕД/мин каждые 6-12 часов.

Терлипрессин (Реместил) применяется в/в по 0,5-2 мг каждые 4 часа.

Допамин применяется в/в по 2-3 мкг/кг/мин.

Октреотид (Сандостатин) в/в по 25-50 мкг/ч или п/к по 250 мкг в течение 3 мес. Оказывает системное вазоконстрикторное действие.

Если ГРС возник на фоне спонтанного бактериального перитонита – назначается ***антибактериальная терапия*** – цефотаксим, норфлоксацин, офлоксацин.

Коррекция гиповолемии. Вводится **альбумин** по 20-60 г/сут, в/в, что позволяет предотвратить гиповолемию.

Длительность лечения ГРС составляет 1–2 нед, цель — снижение сывороточного уровня креатинина <1,5 мг/ дл. Не следует забывать, что при использовании вазоконстрикторов возможно появление болей в животе спастического характера, тошноты, рвоты, головной боли, которые возникают из-за повышения тонуса гладких мышц сосудистой стенки, что приводит к сужению вен и венул, особенно в брюшной полости. Во время лечения необходимо контролировать гемодинамические показатели (пульс, артериальное давление). В некоторых исследованиях показано, что у пациентов с ГРС, ответивших на лечение (когда уровень креатинина сыворотки крови уменьшился до 1,5 мг/дл), выживаемость выше, чем у не ответивших. Таким образом, основной целью медикаментозного лечения ГРС
служит нормализация функции почек с последующей пересадкой печени.

Профилактика ГРС признана важной задачей ведения таких пациентов. Есть две клинические ситуации, когда развитие ГРС можно предупредить, в частности, при СБП и алкогольном гепатите. При СБП назначают альбумин в дозе 1,5 г/кг массы тела внутривенно в день постановки диагноза, через 48 ч — 1 г/кг массы тела. Введенный альбумин снижает частоту развития ГРС у
таких пациентов с 30 до 10% и, соответственно, улучшает выживаемость. Назначение пентоксифиллина по 400 мг 2–3 раза в сутки внутрь в течение 1 мес. у больных с

алкогольным гепатитом снижает частоту ГРС и смертность с 35 и 46% до 8 и 24% соответственно.

Лечение дилюционной гипонатриемии

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

В некоторых случаях, определяемых индивидуально в зависимости от состояния пациента, необходима коррекция гипонатриемии.

В настоящее время проходят мультицентровые клинические исследования III фазы по применению антагонистов специфических V2-рецепторов антидиуретического гормона (сатаваптан, толпаваптан).

Прогноз

Длительность жизни свыше 5 лет с момента установления цирроза печени отмечается у 60% больных алкогольным циррозом печени, у больных вирусным циррозом – у 30%. При первичном билиарном циррозе печени длительность жизни составляет 5–15 лет. Весьма заметно влияет на прогноз степень компенсации заболевания. Примерно половина больных с компенсированным циррозом живет более 7 лет. При развитии асцита лишь четвертая часть больных переживает 3 года. Еще более неблагоприятное прогностическое значение имеет энцефалопатия, при которой больные в большинстве случаев умирают в течение ближайшего года. Основные причины смерти – печеночная кома (40–60%) и кровотечения из верхних отделов желудочно–кишечного тракта (20–40%), прочие причины – рак печени, интеркуррентные инфекции, гепаторенальный синдром.

Профилактика цирроза печени

Профилактические мероприятия направлены на предупреждение повреждения печени различными патогенными факторами и предусматривают:

- ❖ своевременное лечение заболеваний, сопровождающихся повреждением печеночных клеток (желчнокаменной

болезни, гепатита, холангита, жировой дистрофии печени, малярии и др.);

- рациональное и полноценное питание, ограничение потребления животных жиров, регулярность приема пищи;
- устранение возможности отравления гепатотоксическими ядами в быту и на производстве;
- контролируемый прием лекарственных препаратов, оказывающих разрушительное действие на печень;
- отказ от употребления алкоголя, лечение алкоголизма;
- предупреждение заражения гельминтами (тщательное мытье рук, овощей и фруктов, достаточная кулинарная обработка продуктов и др.);
- профилактику заражения вирусным гепатитом (упорядоченную половую жизнь, защита от заболеваний, передающихся половым путем, использование одноразовых шприцев, борьбу с наркоманией и др.).

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Хронический панкреатит – гетерогенное, воспалительное заболевание поджелудочной железы, характеризующееся очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративно-деструктивными изменениями ткани железы, атрофией железистых элементов (панкреацитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью, изменениями в протоковой системе поджелудочной железы с образованием кист и конкрементов, проявляющееся постепенным развитием экзогенной и эндогенной недостаточности.

Частота выявления хронического панкреатита составляет 0,2 – 0,6% (на аутопсии от 0,04 до 5%) в общей

популяции. На 100000 населения в разных странах за год регистрируется 7–10 новых случаев заболевания хроническим панкреатитом. Среди гастроэнтерологических заболеваний доля панкреатита составляет 5–9%. Эпидемиологические, клинические и паталого-анатомические исследования свидетельствуют о том, что заболеваемость за последнюю четверть XX века возросла во всех странах примерно двукратно. Это связано не только с улучшением способов диагностики хронического панкреатита, но и с увеличением употребления алкоголя в некоторых странах, учащением случаев желудочно-кишечных болезней и заболеваний желчевыводящих путей, усилением воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, которые ослабляют различные защитные механизмы.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

❖ **Алкоголь** является лидирующим этиологическим фактором хронического панкреатита в развитых странах, являясь причиной от 38 до 95% всех панкреатитов (в том числе хронических 25-50%). Считается, что алкоголь и его метаболиты могут непосредственно повреждать ткань поджелудочной железы; кроме того, этанол вызывает выделение панкреатического сока, перенасыщенного белком-литостатином, с последующим осаждением последнего в протоках в виде мелких белковых конкрементов (пробок), нарушающих отток секрета. У интенсивно пьющих на вскрытии панкреатит выявляется в 45-50%. При длительном (6-18 лет) приеме алкоголя в дозе более 150 мг/сут, хронический панкреатит развивается в 60-70% случаев. При ежедневном употреблении алкоголя в дозе более 20 граммов чистого спирта/сутки, алкогольный панкреатит возникает у мужчин через 18, у женщин – через 11 лет.

❖ **Желчнокаменная болезнь** является причиной 25-40% панкреатитов (так называемых холепанкреатитов, или билиарнозависимых хронических панкреатитов). Для понимания патогенеза этого варианта хронического панкреатита с определенными допущениями принимается теория «общего протока»: анатомическая близость мест

впадения общего желчного и панкреатического протоков в двенадцатиперстную кишку в силу разных причин может приводить к рефлюксу желчи, в результате чего активируется трипсиноген; вследствие обструкции протока или ампулы дуоденального сосочка мелкими камнями нарушается отток панкреатического секрета, развивается гипертензия в протоке поджелудочной железыс последующим аутовоспалением железы. В иностранной литературе ЖКБ в основном рассматривается как этиологический фактор острых панкреатитов.

❖ **Идиопатический,** неизвестной природы, панкреатит составляет не менее 10-40% всех хронических панкреатитов. Обычно данный вид выделяется методом исключения других возможных причин панкреатита. Выделяют ювенильный вариант, развивающийся в 15-20 лет, протекающий с выраженным болевым синдромом, экзокринной недостаточностью и сахарным диабетом, и старческий – после 60 лет. При последнем часто наблюдается кальцификация, сахарный диабет, стеаторея, тогда как болевой синдром нехарактерен. В данную группу при несвоевременной диагностике автоматически «зачисляются» все нижеописанные этиологические варианты хронических панкреатитов.

Более редкие причины хронического панкреатита.

❖ **Тропический панкреатит.** Это относительно нередкий вариант хронического панкреатита в странах тропического пояса. Считается, что возникает из-за недостатка белков, микроэлементов-антиоксидантов (медь, цинк, селен) и приема некоторых токсических веществ. В последнее время обсуждается генетическая природа заболевания.

❖ **Патология сфинктера Одди** (стриктуры, оддит и т. д.). Патогенез идентичен таковому при ЖКБ.

❖ **Лекарства** (среди «агрессивных» препаратов выделяют азатиоприн, гипотиазид, фуросемид, тетрациклин, сульфасалазин, эстрогены, парацетамол, цисплатин, сульфаниламиды, кортикостероиды, метронидазол, НПВП).

❖ **Гиперлипидемия** (в основном – гипертриглицеридемия 1 и 5, редко – 3 и 4 типы дислипидемии по классификации Фредриксона). Считается, что при высоком уровне триглицеридов (более 500 мг/дл, или 5,6 ммоль/л) их взаимодействие с липазой поджелудочной железы приводит к образованию большого количества свободных жирных кислот, поражающих поджелудочную железу. Это проявляется приступами острого панкреатита с возможной хронизацией.

❖ **Наследственность.** Этот редкий вид хронического панкреатита (обычно кальцифицирующего), проявляется приступами острого панкреатита с последующей хронизацией, наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрацией. Нередко сочетается с гипераминоацидурией. Патогенез не изучен.

❖ **Наследственные заболевания** (муковисцидоз, гемохроматоз, синдром Швахмана, недостаточность α_1-антитрипсина, и т д.)

❖ **Врожденные аномалии поджелудочной железы:** кистозный фиброз поджелудочной железы, удвоенная поджелудочная железа (она наблюдается у 5-7% населения).

❖ **Ишемия.** Может наблюдаться у лиц с резко выраженным атеросклеротическим поражением аорты и ее ветвей.

❖ **Панкреатит, вторично развивающийся** после (и/или на фоне) других заболеваний и состояний – при язвенной болезни (пенетрация язвы в железу), при вирусных гепатитах В и С, после инфекционного паротита (в связи с родством амилазпродуцирующих клеток поджелудочной и околоушных желез), после операций, травм поджелудочной железы, после ЭРПХГ, на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани (во многом патогенез схож с ишемическим панкреатитом) и т. д.

❖ **Гиперкальциемия** (у 1-2% с кальцифицирующим панкреатитом обнаруживают гиперпаратиреоз). Патогенез связан со способностью кальция косвенно стимулировать секрецию панкреатических ферментов.

❖ **Курение** (в последнее время предлагаемый возможный этиологический фактор хронического панкреатита).

Под влиянием этиологических факторов происходит активация в ацинарной клетке трипсиногена лизосомальными гидролазами (катепсином В), что является основной из причин внутриклеточного поражения поджелудочной железы. В результате взаимодействия пищеварительных и лизосомальных ферментов происходит разрушение клеток поджелудочной железы. В дальнейшем ферменты поступают в межклеточное пространство поджелудочной железы, забрюшинное и в брюшную полость или системный кровоток, где они разрушают ткани в результате липолиза, протеолиза и локального самопереваривания ткани. При вирусной этиологии панкреатита наиболее значимым патофизиологическим явлением является не аутолиз, а прогрессирование фиброза вследствие дистрофии клетки и ускорения апоптоза.

В прогнозе как острых, так и обострения хронических панкреатитов наибольшее значение имеет индивидуальный характер общей иммунореактивности при воспалительном ответе в поджелудочной железе, а именно, баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, что весьма важно для назначения адекватной противовоспалительной терапии. Фактически, патогенез панкреатита и его осложнений идентичен таким состояниям, как сепсис, политравма, реперфузия ишемических тканей и ожоги, когда в развитие вышеуказанных состояний вовлекаются не пищеварительные ферменты поджелудочной железы, а каскад провоспалительных цитокинов вслед за повреждением ацинарных клеток.

Ограниченное воспаление в поджелудочной железе – это начальный физиологический защитный ответ, потеря контроля над которым приводит к поликлональной активации клеток иммунной системы и выбросу медиаторов воспаления, что в свою очередь сопровождается развитием

полиорганной дисфункции в виде легочной, почечной, печеночной недостаточности, шока.

Таким образом, развитие осложненных форм панкреатита начинается от локального некроза и воспаления поджелудочной железы с последующим формированием псевдокист и абсцессов.

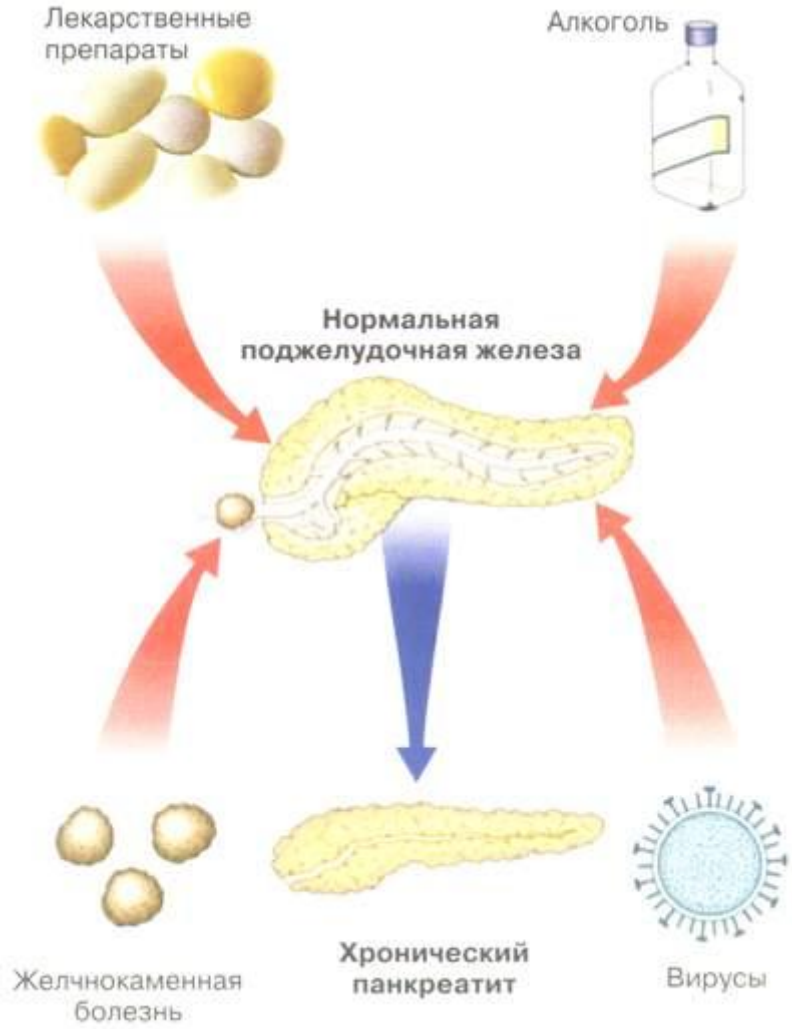


Рис. 34. Причины и развитие хронического панкреатита

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Единой общепринятой классификации хронического панкреатита нет. Ранее широкую известность получила довольно удобная в клинической работе классификация А. С. Логинова (1980). В последнее время нередко используется (особенно в научной литературе) международная Марсельско-Римская классификация. Однако необходимость изучения морфологии поджелудочной железы ограничивает ее широкое использование.

По клиническому проявлению (по А. С. Логинову 1980) :

1. *Рецидивирующий хронический панкреатит* (периоды рецидивов с резкими болями сменяются периодами ремиссии).
2. *Болевой хронический панкреатит* (с постоянным болевым синдромом).
3. *Псевдоопухолевый или псевдотуморозный хронический панкреатит* (проявляющийся механической желтухой).
4. *Латентный, или безболевой* (манифестирует внешнесекреторной, реже – внутрисекреторной недостаточностью).
5. *Склерозирующий хронический панкреатит* (обычно исход других форм, проявляется выраженной недостаточностью поджелудочной железы).

Марсельско-Римская международная классификация (1987-1989):

1. *Хронический кальцифицирующий хронический панкреатит.* Характеризуется образованием белковых пробок или камней в протоках поджелудочной железы. Встречается в 49-95%, имеет два подварианта – с твердыми правильными кристаллами, обычно связанный с алкоголизмом и нарушением питания, и мягкими рентгеннегативными камнями – обычно при наследственном хроническом панкреатите.
2. *Хронический обструктивный хронический панкреатит* (выявляется обструкция панкреатического протока или

фатерова соска камнем, опухолью, при стриктуре соска и т. д.).

3. *Хронический фиброзно-индуративный, или воспалительный хронический панкреатит.* Гистологически характеризуется наличием мононуклеарно-клеточной инфильтрации и сопутствующим фиброзом паренхимы поджелудочной железы.

4. *Хронические кисты и псевдокисты поджелудочной железы (кистозный хронический панкреатит).*

Клинико-морфологическая классификация В. Т. Ивашкина и соавт. 1990г:

По морфологическим признакам:

- Интерстициально-отечный.
- Паренхиматозный.
- Фиброзно-склеротический (индуративный).
- Гиперпластический (псевдотуморозный).
- Кистозный.

По клиническим проявлениям:

- Болевой вариант.
- Гипосекреторный.
- Астеноневротический (ипохондрический).
- Латентный.
- Сочетанный.

По характеру клинического течения:

- Редко рецидивирующий.
- Часто рецидивирующий.
- Персистирующий.

По этиологии:

- Билиарнозависимый.
- Алкогольный.
- Дисметаболический (сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гемохроматоз, гиперпаратиреоз).
- Инфекционный.
- Лекарственный.
- Идиопатический.

Осложнения:

- Нарушения оттока желчи.
- Портальная гипертензия (подпеченочная форма).
- Инфекционные (холангит, абсцессы).
- Воспалительные изменения: абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, эрозивный эзофагит, гастродуоденальные кровотечения, в т. ч. дистресс-синдром; паранефрит, острая почечная недостаточность.
- Эндокринные нарушения: панкреатогенный сахарный диабет, гипогликемические стояния.

Классификация хронических панкреатитов согласно МКБ-10

К 86. 0 Алкогольный хронический панкреатит

К 86. 1 Другие формы хронического панкреатита

- инфекционный
- непрерывно рецидивирующий
- возвратный (рецидивирующий)

К 86. 2 Киста поджелудочной железы

К 86. 3 Псевдокисты поджелудочной железы

Характеристика основных форм хронического панкреатита.

Интерстициальный (отечный, подострый). По выраженности клинических симптомов приближается к острому, но длится более 6 месяцев. Кроме выраженных болей, нередко имеется тошнота и рвота. У 80-90% повышается активность амилазы. При УЗИ и КТ определяется умеренное увеличение размеров поджелудочной железе и неоднородность ее структуры. Нередко обнаруживаются изменения окружающей поджелудочной железы клетчатки, связанные с воспалительной инфильтрацией. У 10% изменений на КТ и УЗИ не обнаруживают. Осложнения – у 30-40%.

Паренхиматозный (рецидивирующий) хронический панкреатит. Эта форма отличается частыми

обострениями, иногда несколько раз в год. Клинические проявления менее выражены, чем при интерстициальном хроническом панкреатите, повышение амилазной активности отмечается реже (у 75-80% больных) и не столь значительно. По данным УЗИ и КТ, контуры и размеры железы мало изменены, структура ее относительно однородна, равномерно и умеренно уплотнена. Этот наиболее часто встречающийся (более чем у 50% больных) клинический вариант панкреатита. Он сравнительно редко (у 10-12%) приводит к развитию осложнений. При прекращении влияния этиотропных факторов, в большинстве случаев прогноз вполне благоприятный.

Фиброзно-склеротический (индуративный) хронический панкреатит. У большей части больных Диспептический и, особенно, болевой синдромы значительно выражены и достаточно стабильны, относительно небольшое и непостоянное повышение активности амилазы в сыворотке крови и моче не соответствует выраженности этих синдромов. По данным УЗИ и КТ, поджелудочная железа обычно не увеличена, а у части больных уменьшена. Она теряет характерную конфигурацию, наблюдается ее диффузное или локальное значительное уплотнение с наличием кальцинатов различных размеров. Нередко визуализируется расширенный проток поджелудочной железы. Фиброзно-склеротический вариант встречается примерно у 15% стационарных больных хроническим панкреатитом. Часто (почти у 50% больных) развиваются осложнения. Течение заболевания обычно упорное.

Кистозный хронический панкреатит. Образование мелких (диаметром до 15 мм) стабильно определяемых при УЗИ кист на фоне хронического панкреатита придает определенное своеобразие клинической картине, что позволяет выделить его как особый вариант. При УЗИ и КТ чаще определяются увеличение поджелудочной железы, выраженная неровность ее контуров с наличием небольших полостных структур, как правило, заполненных жидкостью. У значительной части пациентов крупные протоки

поджелудочной железы расширены. Этот вариант встречается у 6-10 % стационарных больных хроническим панкреатитом. Очень часто (почти у 60%) развиваются осложнения. Из клинических особенностей можно отметить выраженный в период обострения болевой синдром, явления общей интоксикации и самые выраженные из всех вариантов хронического панкреатита гиперамилаземию и гиперамилазурию. В значительной части случаев удается пальпировать болезненную или чувствительную поджелудочную железу. В период ремиссии как гиперамилаземия, так и болевой синдром могут отсутствовать.

Гиперпластический (псевдотуморозный) хронический панкреатит. Значительная выраженность болевого синдрома, нередко наблюдающееся уменьшение массы тела, неравномерное локальное увеличение поджелудочной железы, выявляемое при пальпации, служат основанием для того, чтобы заподозрить карциному железы. Именно с таким диагнозом эти больные часто поступают в стационар. При УЗИ и КТ обнаруживают выраженное увеличение какого-либо отдела поджелудочной железы (обычно головки). Контуры ее в этой зоне неровные и нечеткие. Структура пораженного отдела достаточно пестрая: очаги пониженной плотности с мелкими псевдокистами вкраплены в зоны значительного уплотнения ткани железы. Нередко визуализируется расширенный крупный проток поджелудочной железы. Расширение и концентрическое сужение крупного протока подтверждаются при эндоскопической ретроградной панкреатографии. Этот вариант заболевания встречается у 4-6% стационарных больных хроническим панкреатитом. В таких случаях хронический панкреатит протекает тяжело. Почти у 70% больных развиваются осложнения.

По течению

• *Легкое течение* – редкие (*1-2* раза в год) и непродолжительные обострения, быстро купирующийся болевой синдром. Функции поджелудочной железы

нарушены незначительно. Вне обострений самочувствие больных удовлетворительное. Снижение массы тела не отмечается. Нормальная копрограмма.

• *Среднетяжелое течение* – обострения *3-4* раза в год с типичным длительным болевым синдромом, с признаками панкреатической гиперферментемии. Умеренные нарушения функций внешней и внутренней секреции.

• *Тяжелое течение*– непрерывно рецидивирующее течение, упорные боли, выраженные диспептические нарушения, панкреатические поносы, панкреатогенный диабет, прогрессирующее течение, внепанкреатические обострения.

КЛИНИКА

В клинической картине хронического панкреатита (ХП) выделяют три периода:

1. Начальный период (до 10 лет), который характеризуется чередованием периодов обострения и ремиссии. Основным проявлением обострения ХП служат боли в верхней части живота разной интенсивности.
2. Второй период – это стадия внешнесекреторной недостаточности (как правило, после 10 лет течения). В этот период боли уступают свое место диспепсическому симптомокомплексу (желудочному и кишечному). Боли в этот период становятся менее “выразительными” и их может не быть.
3. Осложненный вариант течения ХП (в любом периоде). Он характеризуется изменением “привычного” варианта клинической картины: изменяется интенсивность болей, она может стать постоянной. Более “упорно” представлен Диспептический симптомокомплекс. Так, при раздражении островкового аппарата железы с достаточно высоким выбросом инсулина развивается клиника гипогликемии. При формировании кист изменяется обычная динамика ферментных тестов – так, гиперамилаземия может держаться неопределенно долгий период времени, это же можно встретить и при инфекционных осложнениях.

В клинической картине хронического панкреатита выделяют несколько основных синдромов:

1. Болевой.
2. Диспептический.
3. Синдром билиарной гипертензии
4. Внешнесекреторной недостаточности (с мальдигестией и мальабсорбцией).
5. Внутрисекреторной недостаточности (панкреатогенный сахарный диабет).

Болевой синдром. Боль в левом подреберье и особенно опоясывающего характера принято относить к патогномоничным признакам хронического панкреатита, однако в действительности она встречается не более чем у 30–35% больных. Не менее часто она отмечается и в правом подреберье. Как правило, боль локализуется в глубине живота и иррадиирует вверх и назад. Чаще возникает через 40–60 мин после обильной, особенно жирной еды и сохраняется 1/2–3 ч. Реже наблюдается так называемая сфинктерная боль, связанная с патологическими изменениями сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы. Она локализуется в правой половине эпигастрия и возникает рано– в процессе еды, нередко имеет острый характер. Боль чаще возникает после употребления холодных шипучих напитков (шампанское, газированная вода и др.), крепленых вин, острых приправ. Нередки голодные боли, возникающие через 4–6 ч после еды, а иногда и утром, связанные с выраженной дискинезией двенадцатиперстной кишки.

Болевой синдром особенно четко выражен при обострении болезни и обычно исчезает в период ремиссии.

Причины и механизмы болей:

1. Острое воспаление поджелудочной железы (повреждение паренхимы и растяжение капсулы);
2. Обструкция и повышение давления в панкреатическом и желчных протоках;
3. Дисфункция сфинктера Одди;
4. Периневральное воспаление;
5. Солярит (раздражение солнечного сплетения);

6. Воспаления париетального листка брюшины;
7. Псевдокисты с перифокальным воспалением;
8. Дискинезия и сдавливание 12-перстной кишки;
9. Парез поперечно-ободочной кишки.

Табл. 37

Механизмы развития боли при хроническом панкреатите

Основные механизмы боли	Характер боли	Связь с едой	Дополнительные механизмы боли	Внепанкреатические причины боли
Протоковая и тканевая гипертензия	Ноющая, острая, приступообразная	20-40 минут после еды	Окислительный стресс	Билиарная патология
Воспаление и деструкция	Интенсивная, приступообразная	Часто после грубых погрешностей	Влияние кининов	Спазм сфинктера Одди
Периневрал ьное воспаление и периневрал ьный фиброз	Ноющая, постоянная	С едой не связана	–	Папиллит, дуоденальная гипертензия, компрессия соседних органов

Диспептический синдром. Диспепсические жалобы при ХП включают изжогу, тошноту, рвоту, порою неукротимую (не приносящую облегчения), отрыжку. Многие из этих жалоб связаны с сопутствующими функциональными поражениями органов ЖКТ. Больных может беспокоить упорный метеоризм (связанный как с нарушением переваривания пищи, так и паретическими нарушениями кишечника).

Диспептический синдромможно разделить на две основные группы признаков. Одна из них связана с дискинезией нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки,протекающей по типу дуоденостаза. Для этого вида дискинезий особенно характерны рефлюксные явления: тошнота, отрыжка, изжога. Вторая группа признаков также

связана с внешнесекреторной недостаточностью железы– неполноценная секреция ферментов и бикарбонатов приводит к нарушению внутриполостного гидролиза в тонкой кишке, что клинически проявляется поносом и снижением массы тела. Чаще наблюдается кратковременный понос (1–5 дней), прекращающийся с применением диеты и ферментных препаратов. Понос нередко сменяется запором. При прогрессировании внешнесекреторной недостаточности (чаще во втором десятилетии болезни) появляются полифекалия и жирного вида стул.

Истинные панкреатические поносы – поздний и необязательный симптом заболевания; они развиваются при поражении более 90% экзокринных клеток поджелудочной железы. Как правило, от начала заболевания до появления данных поносов проходит 10 и более лет. Классические панкреатические поносы характеризуются полифекалией (суточный объем кала 300-500 г и более, при условии достаточного питания). Стул бывает до 2-6 раз вдень. В связи с наличием большого количества непереваренных жиров он серый (при стоянии темнеет), маслянистый («жирный», сальный - с жирным блеском), зловонный, клейкий, неоформленный. Часто он возникает вскоре после еды. У части больных стеаторея протекает с оформленным стулом, так как неизмененная слизистая тонкого кишечника может хорошо всасывать воду и электролиты.

Синдром билиарной гипертензии проявляется механической желтухой и холангитом и не является редким. До 30% больных в стадии обострения ХП имеют преходящую или стойкую гипербилирубинемию. Причинами синдрома являются поражение головки поджелудочной железы (отек, склерозирование) и сдавление интрапанкреатического отдела холедоха. Может сопровождаться потемнением мочи, посветлением кала.

Синдром внешнесекреторной недостаточности. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы проявляется нарушением процессов кишечного пищеварения и всасывания. Довольно быстро развивается синдром

избыточного бактериального роста в тонкой кишке, проявляющийся: метеоризмом, урчанием в животе, отрыжкой.

Позднее присоединяются симптомы, характерные для гиповитаминоза, связанные с дефицитом жирорастворимых витаминов: боли в костях (недостаток вит. Д), гемералопия (недостаток вит. А), подкожные кровоизлияния (недостаток вит. К) и др.

В основе внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы лежат следующие механизмы:

1. деструкция ацинарных клеток, в результате чего снижается синтез панкреатических ферментов;
2. обструкция панкреатического протока, нарушающая поступление панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку;
3. снижение секреции бикарбонатов эпителием протоков поджелудочной железы приводит к закислению содержимого двенадцатиперстной кишки до pH 4 и ниже, в результате чего происходит денатурация панкреатических ферментов и преципитация желчных кислот.

Симптомысахарного диабета (жажда, сухость во рту, полиурия) наблюдаются при развитии ***эндокринной недостаточности*** *поджелудочной железы*. Симптомы сахарного диабета появляются поздно, как правило, через 15 и более лет от начала хронического панкреатита. Данный вид диабета (панкреатогенный) имеет некоторые особенности: часто течет *с* гипогликемией (на введение инсулина, голод, прием алкоголя), требует малых доз инсулина,редко сопровождается кетоацидозом. Все это связано с тем, что при хроническом панкреатите поражаются и клетки, вырабатывающие глюкагон. Больные довольно хорошо переносят значительную гипергликемию. *У* некоторых пациентов признаки диабета могут быть первым и единственным признаком безболевого панкреатита.

Диагностика

Диагноз ХП устанавливается на основании клинической картины и данных лабораторно-инструментальных методов исследования.

Клиническая картина, особенно в период обострения, требует дифференциации с синдромосходными заболеваниями – гастродуоденальные язвы, карциномы желудка и ободочной кишки, хронический антральный гастрит, хронический энтерит, хроническая артериомезентериальная компрессия, острый вирусный гепатит и обострение хронического вирусного гепатита, обострение хронического холецистита, опухоль самой ПЖ, которая может вызывать острый панкреатит и поддерживать течение ХП на неопределенный период болезни и др (табл. 38). В этой связи необходимо тщательное и рациональное обследование больных для исключения перечисленных заболеваний и для воздействия на них как на фактор, поддерживающий течение хронического панкреатита.

Табл. 38

Состояния, при которых необходима дифференциальная диагностика хронического панкреатита

Наиболее часто	Редко
Острый холецистит	Острый аппендицит
Острый панкреатит	Острый сальпингит
Интестинальная ишемия или некроз	Болезнь Крона
Обструкция общего желчного протока	Внематочная беременность
Опухоли поджелудочной железы	Гастропарез
Язвенная болезнь	Интестинальная обструкция
Почечная недостаточность	Синдром раздраженного кишечника
	Различные заболевания, приводящие к развитию мальабсорбции
	Кисты яичника

Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы исследования используют для выявления воспалительного процесса в поджелудочной

железе, оценки его активности и определения степени нарушения экзокринной и эндокринной функций органа.

1. *Определение активности воспалительного процесса в ПЖ:*

а) ***Амилазный тест*** – эффективность исследования амилазы зависит от времени забора исследуемого материала по отношению к обострению процесса. Уровень и результаты зависят от того, когда проведено исследование: в первый день заболевания амилаза повышена у 85-90%, во второй день – у 60-70%, в третий – у 40-50% больных. Длительная, почти постоянная гиперамилаземия, достигающая больших величин, наблюдается, как правило, лишь при кистозной форме панкреатита.

б) ***Липазный тест*** – обладает преимуществом перед амилазным, потому что имеет другую динамику выделения (липаза повышается с конца 4-х суток, достигая максимума на 5–6-е сутки и удерживаясь на повышенных цифрах до 12 дней). Следовательно, изучение липазы расширяет диагностическую ценность, так как больные могут начать обследование далеко не с первого дня болезни. Ряд авторов считают липазу высокоинформативным показателем, чувствительность которого в отношении гиперферментемических панкреатитов достигает 99–100%.

Необходимо учитывать, что показатель сывороточной липазы увеличивается не только при панкреатите, но и при раке ПЖ, холецистите, остром гепатите, циррозе печени, перитоните, перфорации, завороте, инфаркте кишечника, шоке, травме головы и живота, почечной недостаточности, применении опиатов, гепарина.

в) ***Эластазный тест*** (иммуноферментный метод) – в настоящее время является наиболее информативным способом оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Его основное достоинство заключается в том, что активность этого фермента в крови повышается при панкреатите раньше, чем уровень других ферментов, и удерживается дольше.

Панкреатическая эластаза-1 – это фермент поджелудочной железы, который остается в неизмененном виде во время его транзита по кишечнику. Концентрация этого фермента в стуле отражает истинное состояние экзокринной функции поджелудочной железы.

В отличие от других методов диагностики внешнесекреторной функции определение панкреатической эластазы-1 в кале имеет следующие преимущества:

– панкреатическая эластаза-1 является абсолютно специфичной для поджелудочной железы;

– панкреатическая эластаза-1 – самый стабильный фермент при транзите по кишечнику и его количество в кале в 5-6 раз выше, чем в дуоденальном соке и концентрация панкреатической эластазы-1 отражает секреторную способность поджелудочной железы. Таким образом, с помощью данного теста можно определить или исключить наличие экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

г) В последние годы доказано большое значение в любом воспалительном процессе, в том числе в воспалении ПЖ, цитокинов, которые выделяются лейкоцитами и устремляются в очаг воспаления. В связи с этим уровень **провоспалительных интерлейкинов** в крови широко используют в качестве маркеров воспаления при панкреатитах.

Доказано, что через сутки от начала ОП или атаки ХП в крови повышается содержание IL-6, а через 48 часов –IL-8. Параллельно снижается концентрация противовоспалительного IL-10.

Длительность циркуляциипровоспалительных интерлейкинов ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом.

2. *Выявление внешнесекреторной (экскреторной) недостаточности ПЖ:*

а) для предварительной оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы используют данные **копрограммы: стеаторею** (*выделение с калом более 7–9 г жира при*

пребывании больного на рационе, содержащем 100 г жира). В сравнительно нетяжелых случаях хронического панкреатита стеаторея наблюдается в 30–35%, при тяжелом течении (особенно при кальцинирующем варианте) – в 65-75%. Оценка **полифекалии** *(масса кала превышает 400 г, результаты достоверны лишь при ежедневном взвешивании кала в течение 3 суток)* технически неудобна, и невысокая чувствительность метода препятствуют широкому распространению.

б) лабораторные тесты для оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы:

– секретин-панкреозиминовый тест (церулеиновый);

– ПАБК-тест (бентираминовый) : оценка результатов нагрузки 0,5 г трипситида парааминобензойной кислоты (бентирамин). Мочу собирают на протяжении 8 час. Патологическим результат считают в том случае, если менее 50% бентирамина выделилось с мочой;

– Лундт-тест. Его выполняют путем нагрузки пищевой смесью (15 г оливкового масла, 15 г молочного порошка, 45 г глюкозы, 15 мл фруктового сиропа, до 300 мл дистиллированной воды). Результаты исследования панкреатического секрета в Лундт-тесте близки к результатам секретин-панкреозиминового теста;

–Определение эластазы 1. (копрологический тест). Тест с использованием моноклональных антител, высокоспецифичных к панкреатической эластазе человека. Показатели: в норме 200 и более 500 мкг Е1/г кала; умеренная, легкая степень экзокринной недостаточности ПЖ – 100–200 мкг Е1/г кала; тяжелая степень экзокринной недостаточности ПЖ – менее 100 мкг Е1/г кала.

3. Оценка инкреторной функции поджелудочной железы.

Нарушения углеводного обмена отмечаются у 90% больных кальцинирующими формами хронического панкреатита и у 70% больных некальцинирующими формами в виде снижения толерантности к углеводам, а у 10–30%

выявляются признаки сахарного диабета. Для лабораторной оценки эндокринной функции поджелудочной железы применяют определение содержания С-пептида и инсулина в сыворотке крови радиоиммуным или иммуноферментным методами.

Маркеры активации трипсиногена имеют большое значение для оценки степени тяжести панкреатита на раннем этапе развития заболевания. В течение двух суток от начала первого приступа заболевания маркеры сохраняют максимальную концентрацию в сыворотке крови и моче. Однако спустя 3-4 суток диагностическое значение маркеров уменьшается.

α1-антитрипсин **–** протеазный комплекс, уровень которого в сыворотке определяют в течение 24-28 часов от появления первых симптомов заболевания, когда он коррелирует с тяжестью течения панкреатита. α1–антитрипсин содержится в интерстициальном пространстве и ингибирует множество протеаз, в том числе трипсин и эластазу нейтрофилов.

ФосфолипазаA_2– имеет большое диагностическое и прогностическое значение при развитии панкреонекроза и тяжелом течении панкреатита.

Прокальциотонин – полипептид, состоящий из 116 аминокислот с молекулярной массой 13 kD, являющийся предшественником гормона кальцитонина, вырабатывается печенью при стимуляции TNF-a и IL-1.

Отмечается корреляция уровня прокальцитонина с площадью поврежденных тканей и гиповолемией. При обострении хронического панкреатита он указывает нарастание и тяжесть воспалительного процесса.

Инструментальные методы диагностики

Современные методы инструментальной диагностики позволяют определять изменения размеров поджелудочной железы, неровность контура, понижение и повышение ее эхогенности, псевдокисты, признаки увеличения головки, кальцинаты, дискинезию двенадцатиперстной кишки или

дуоденостаз, различные изменения в протоковой системе и в сосудистой системе поджелудочной железы.

1. Обзорная рентгенография брюшной полости для диагностики хронического панкреатита в последнее время используется крайне редко (в связи с несоответствием уровня лучевой нагрузки с ожидаемой диагностической значимостью). При этом методе исследования у 30% больных хроническим панкреатитом обнаруживаются кальцинаты (визуализирующиеся как мелкие конкременты над зоной проекции поджелудочной железы). Это – важный признак отдельных форм (чаще алкогольных) хронического панкреатита. У большинства кальцинаты обнаруживают в области головки и правой половины тела железы.

2. Ультразвуковое исследованиена сегодняшний день является основным диагностическим тестом. УЗИ выявляет признаки хронического панкреатита и осложнения: псевдокисты, кальцинаты, уплотнение паренхимы, неровность и зазубренность контуров поджелудочной железе, изменение протоков, увеличение в размерах органа при обострении. Нужно помнить, что изменение размеров поджелудочной железы (увеличение) на протяжении значительного отрезка болезни является главным. В протоколе исследования обязательно должны быть указаны размеры головки, тела и хвоста, изменение структуры поджелудочной железы, причем с течением времени эти изменения нарастают;

3. Компьютерная томография. Преимуществом ее является то, что она преодолевает воздушный барьер, дает денситометрические показатели, свидетельствующие о степени фиброза, но уступает УЗИ в изучении структуры поджелудочной железы;

4. ***Эндоскопическое исследование:***

- выявление изменений зоны большого дуоденального сосочка (БДС) нисходящего колена двенадцатиперстной кишки (парафатеральные дивертикулы, воспаление и опухоль БДС);

- эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ) ранее считалась «золотым стандартом» диагностики хронического панкреатита. Хотя некоторыми руководствами рекомендуется использовать ЭРПХГ во всех случаях диагностики хронического панкреатита, широкое использование данного метода ограничивает его относительная техническая сложность, а также определенная частота осложнений (возникновение острого панкреатита наблюдается у 2-9% больных).
- эндоскопический осмотр протока.

5. Эндоскопическая эхолокация (эндоскопическая ультрасонография). Позволяет избежать помех создаваемых газом в кишечнике и жировой тканью. При хронических билиарных панкреатитах используются для выявления мелких камней (3 мм и меньше) особенно в расширенном общем желчном протоке, диагностически труднодоступных для ЭРПХГ. Эндоскопическая эхолокация может оказать помощь при дифференциальной диагностике псевдотуморозного панкреатита и карциномы ПЖ. В целом, при ХП метод выявляет изменения железы у 80-85% больных.

6. В последнее время «золотым стандартом» считается **магнитно-резонансная томография (МРТ) поджелудочной железы в сочетании с холангиопанкреатографией.**

Крайне редко (в специализированных центрах) используются другие методы визуализации поджелудочной железы: **ангиография (целиакография), радиоизотопное сканирование, реография** и т. д.

Лечение

Принципиально можно разграничить лечение пациента при обострении хронического панкреатита и лечение в межприступный период (период ремиссии). При обострении основные направления лечения включают борьбу с болью и осложнениями, в ремиссию – проводится заместительная терапия.

Лечение в период обострения

Основные направления борьбы с болью:

• Снижение секреции поджелудочной железы;

• Неспецифическое обезболивание;

• Снижение спазмов в выводящей системе.

Снижение секреции поджелудочной железы

Голодание является наиболее простым мероприятием по снижению секреции поджелудочной железы. Чем сильнее обострение (боль), тем длительнее период голодания. Больной переводится на парентеральное питание. Пероральное питание разрешается с 3-7 дня, когда уменьшаются боль и резистентность живота, восстанавливается перистальтика кишечника и появляется чувство голода. Назначается дробное частое питание (каждые 3 часа), с ограничением жиров (менее 60 г/сутки). Затем больной постепенно расширяет диету.

Холод. Местное применение холода на область проекции поджелудочной железы незначительно снижает секрецию поджелудочной железы. Только простота и дешевизна метода объясняет сохранение его популярности.

Соматостатин (Октреотид, Сандостатин) является современным эффективным средством, позволяющим резко снизить секреторную активность поджелудочной железы. Препарат уменьшает стимулированную секрецию поджелудочной железы путем прямого воздействия на эндокринную ткань и уменьшения высвобождения секретина и панкреозимина. Соматостатин вводится подкожно по 100 мкг 3 р/д первые пять дней, лечение можно продолжить и далее.

Кислотоснижающие препараты. Их эффективность связана с тем, что соляная кислота желудка при взаимодействии с 1-клетками 12-перстной кишки стимулирует выработку последними холецистокинин-панкреозимина. Используются блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов и блокаторы протонной помпы (в/в **фамотидин** 20 мг каждые 12 часов, или **пантопразол** 40 мг на 100 мл физиологического раствора или 5% глюкозы каждые 12

часов). В последующем рекомендован переход на пероральный прием препаратов (блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов или блокаторы протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день – до 2-3 недель).

Ферментные препараты. Считается, что данные препараты уменьшают выработку секрета поджелудочной железы по типу «обратной связи», взаимодействуя с рецепторами 12-перстной кишки. Для этого на 2-5 день лечения, при стихании обострения и при переходе на пероральное питание, назначаются ферментные препараты («простые» препараты панкреатина, без кислотоустойчивого покрытия –мезим-форте, панкреатин и т. д.), под прикрытием антисекреторных препаратов. При обострении хронического панкреатитакатегорически запрещается принимать ферментные препараты, содержащие компоненты желчи (такие, как Фестал, Дигестал, Энзистал).

Неспецифическое обезболивание и спазмолитическая терапия

• При интенсивных болях применяются наркотические анальгетики. Обычно используется **промедол** (1% раствор - 1-2 мл п/к, в/м, осторожно - в/в). Традиционно для лечения хронического панкреатита не рекомендуется использование морфина (опасность спазма сфинктера Одди).

Основные препараты (и их комбинации), также используемые для купирования боли при хроническом панкреатите:

• Анальгин 50% -2 мл с 2 мл 2%папаверином, или 5 мл баралгина (в/в или в/м).

• Новокаин0, 5% 50 мл (или 100 мл 0,25% раствора) в/в.

• Атропин 0,1% 1 мл 2-3 р/д п/к; платифиллин 0,2% 1 мл п/к 2-3 раза в день

•Гастроцепин 0,05 г по 1 таб. х 2-3 раза в день

• Эуфиллин 2,4% 10 мл на 10 мл физ-ра в/в (уменьшение спазмирования сфинктера Одди).

• Нитровазодилятаторы (амилнитрит, нитроглицерин) также снижают спазм сфинктера Одди.

•Миотропные спазмолитики: мебеверина гидрохлорид 200 мг по 1 капсуле х 2 раза в день; но-шпа 2% - 4 мл в/м и п/к 2-4 раза в день

При наличии мучительных болей в области солнечного сплетения обычно подозревается присоединение *солярита*. Для лечения солярита возможно применениеганглерона (1,5% - 1-2 мл), бензогексония (2% - 1-1,5 мл).

Подавление активности антиферментных препаратов. В отечественной медицине при обострениях хронического панкреатита (как и при остром панкреатите) широко используются так называемые **«ингибиторы протеолитических ферментов»,** к которым относят производные апротинина (гордокс, трасилол, контрикал). Необходимо отметить, что в раде стран (например, в США) эти препараты исключены из стандартов лечения панкреатита в связи с их неэффективностью. Тем не менее, во многих отечественных руководствах по лечению панкреатита рекомендуется применение препаратов апротинина: контрикал (20-40 тыс. ЕД в/в), трасилола (50-100 тыс. ЕД в/в), гордокса (50-100 тыс. ЕД в/в) 1-2 р/день.

С этой же целью применяются химические ингибиторы трипсина:метилурацил (0,5 г) илипентоксил (0,2 г) - 4 раза в день в течение 3-4 нед. Более эффективнаэпсилон-аминокапроновая кислота (5% раствор - 100-200 мл), которая вводится внутривенно капельно, на курс 10-12 вливаний, или принимается внутрь по 1г 4 раза в день. Аминокапроновая кислота является ингибитором плазмина и тормозит переход трипсиногена и химотрипсиногена в трипсин и химотрипсин.

Для уменьшения «синдрома уклонения ферментов» в острую фазу больные подлежат внутривенному введению до 2-4 л жидкости (физиологический раствор, 5-10% глюкоза, полиглюкин).

С целью купирования тошноты и рвоты используются **прокинетики** (в острую фазу –церукал парентерально, или

сублингвальная формамотилиума**;** при стихании обострения – пероральный прием прокинетиков).

Вопрос о целесообразности **антибиотикотерапии** не решен. Некоторыми авторами предлагается, при активности процесса, наличии высокой температуры, интоксикации в течении 7-10 дней назначать парентерально антибиотики (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны, карбенициллины).

Лечение в период ремиссии

В межприступный период особое значение приобретает диета. Пациенту следует разъяснить, что каждое **обострение хронического панкреатита** ведет к необратимым изменениям поджелудочной железы, и именно соблюдение диеты – важнейшее мероприятие по предупреждению обострений.

Диета. Больным показан абсолютный отказ от алкоголя. Питание больного должно быть дробным, 5-6-разовым, но небольшими порциями. Исключают маринады, жареную, жирную и острую пищу, крепкие бульоны, обладающие значительным стимулирующим действием на поджелудочную железу. Не рекомендуются газированные напитки, крепкий чай, кофе. Диета должна содержать повышенное количество белков (стол №5) в виде нежирных сортов мяса, рыбы, свежего нежирного творога, неострого сыра. Содержание жиров в пищевом рационе умеренно ограничивают (до 80-70 г в сутки) в основном за счет свиного, бараньего жира. При значительной стеаторее содержание жиров в пищевом рационе еще более уменьшают (до 50 г). Ограничивают углероды, особенно моно- и дисахариды; при развитии сахарного диабета, последние полностью исключают. Пищу дают в теплом виде.

Важную роль в период ремиссии имеет ***заместительная ферментная терапия.***

Критерии необходимости заместительной терапии:

- *похудание,*
- *поносы,*
- *диспепсия, анорексия,*

• *тесты, подтверждающие внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы.*

С заместительной целью используютферментные препаратыбез желчных кислот с расчетом суточной дозы по липазе (не менее 30 000 ЕД липазы в сутки; при необходимости доза увеличивается до 30 000 ЕД липазы на каждый прием пищи). Предпочтение придается микрокапсулированным препаратам с кишечно-растворимым кислотоустойчивым покрытием (Креон 25000 и 40000.). При использовании «классических» препаратов панкреатина необходимо употребление их в достаточной дозе во время каждого приема пищи (например, по 3-4 таб. панкреатина 3 раза в день). При отсутствии кислотоустойчивого покрытия необходимо одновременное использование кислотоснижающих препаратов (ранитидин, омепразол).

Критерием адекватности дозы ферментных препаратов служат: клинические данные (купирование диареи и стеатореи, метеоризма, стабилизация и увеличение массы тела), лабораторные данные (снижение содержания жира в стуле, уменьшение объема фекалий, исчезновение нейтрального жира при микроскопии).

Профилактика хронического панкреатита. Своевременное лечение заболеваний, играющих этиологическую роль в возникновении панкреатита, устранение возможности хронических интоксикаций, способствующих развитию этого заболевания (производственных, а также алкоголизма), обеспечение рационального питания и режима дня.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Термин «воспалительные заболевания кишечника» является собирательным и обычно употребляется для обозначения язвенного колита и болезни Крона, так как они имеют много общего в этиопатогенезе и клинической картине. Этиология обоих заболеваний до сих пор неизвестна, а их естественное течение и ответ на лечение непредсказуемы. Этот термин особенно полезен для дифференциации между двумя этими заболеваниями и другими воспалительными заболеваниями кишечника с хорошо известной этиологией, например инфекционной, ишемической или радиационной. Поэтому оба этих заболеваний выделяются как самостоятельные иммуновоспалительные заболевания кишечника.

Неспецифический язвенный колит (НЯК) – геморрагически-гнойное, некротическое неспецифическое воспаление прямой и ободочной кишок, характеризующееся упорным, длительным прогрессирующим течением, иногда с чередованием обострений и ремиссий. Относится к тяжелейшим болезням пищеварительного тракта.

В научной литературе при описании данного заболевания используются также термины «геморрагический ректоколит», «слизисто-геморрагический ректоколит», «идиопатический язвенный колит», «язвенный колит» и д. р. Большинство проктологов считают целесообразным использовать термин «неспецифический язвенный колит» (НЯК).

Частота возникновения НЯК (первичная заболеваемость) составляет 5-8 случаев на 100000 жителей в год, распространенность (численность больных) – 80 на 100000 населения (в 2 раза чаще, чем болезнь Крона). Наибольшая распространенность НЯК отмечается в Норвегии и США и достигает более 200 случаев на 100000 населения.

У большинства больных НЯК впервые диагностируется в возрасте 15-30 лет. Второй пик роста заболеваемости отмечается в возрасте 55-56 лет. Заболеваемость женщин (преимущественно в возрасте 20-40

лет) в 2-3 раза и более превышает заболеваемость мужчин, причем у мужчин эта болезнь протекает менее тяжело. У некурящих НЯК встречается в 2 раза чаще, чем у курящих.

Этиопатогенез НЯК изучен еще недостаточно. Большое значение в его возникновении придается нарушению микрофлоры в толстой кишке и появлению микроорганизмов в отделах, в которых они не встречаются у здоровых людей. Значительную роль играет измененная иммунологическая реактивность организма, аллергические и нервно-психические сдвиги (рис. 35).

Основным морфологическим субстратом заболевания является зернистая, полнокровная слизистая оболочка толстой кишки с крупными и более мелкими язвами неправильной формы. Характерным признаком НЯК являются микроабсцессы крипт. При хроническом течении язвенного неспецифического колита присоединяются дисплазия эпителия и фиброз стенки кишки.

Рис. 35
Этиопатогенез неспецифического язвенного колита

ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ
напр. повышенная семейная предрасположенность
?
Пищевые аллергены
?
Бактерии, вирусы
Вредные факторы окружающей среды
ПЕРВИЧНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
?
Нарушение регуляции
Патологическая иммунотолерантность
Иммунологическая реакция
?
способствуют манифестации, провоцируют обострения "переживания разлуки"
ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

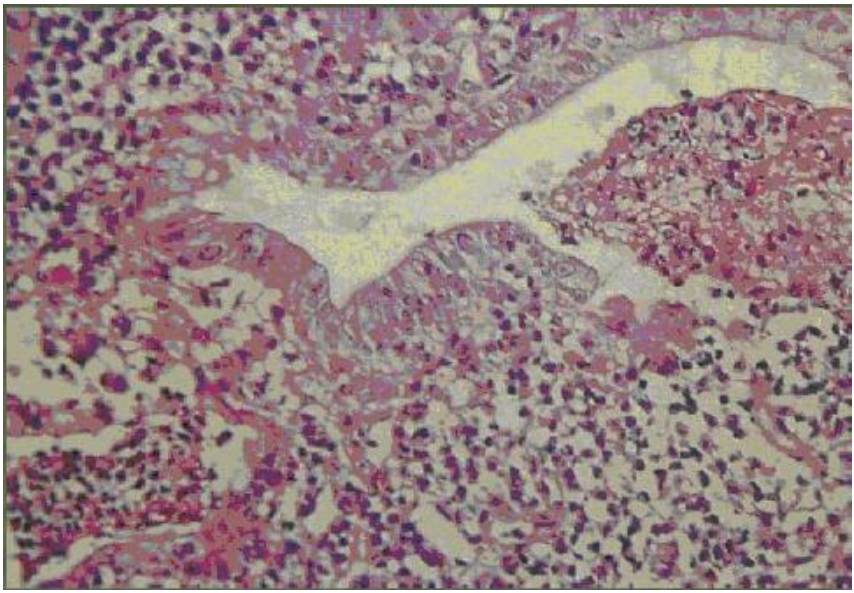


Рис. 36. Гистология. Непрерывная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, ограниченная слизистой оболочкой. Абсцессы крипт. Уменьшение числа бокаловидных клеток.

Рабочая классификация НЯК

I. По течению НЯКвыделяют три формы:
- острая, или молниеносная;
- хроническая непрерывная;
- хроническая рецидивирующая
  – фаза обострения
  – фаза ремиссии.

II. По степени тяжести:
- легкая;
- среднетяжелая;
- тяжелая.

III. По активности воспаления:
- минимальная;

- умеренная;
- высокая активность.

IV. По распространенности поражения различают:
- тотальный колит;
- левосторонний колит;
- дистальный колит (проктосигмоидит, проктит).

V. Осложнения:
- Токсическая дилатация толстой кишки (токсический мегаколон);
- Перфорация толстой кишки;
- Стриктуры толстой кишки;
- Воспалительные полипы;
- Кишечное кровотечение;
- Колоректальный рак.

Рис. 37

Клиническая картина.

В клинической картине НЯК доминирует триада основных признаков:

- понос (диарея) с частотой дефекации до 20 и более раз в сутки;
- выделение с каловыми массами крови, слизи, а иногда и гноя;
- боли в животе различной локализации и характера.

1. **Диарея с кровью, слизью и гноем.** При выраженной клинической картине заболевания

характерен частый жидкий стул с примесью крови, слизи, гноя.

Стул до 20 раз в сутки, а при тяжелом течении до 30-40, преимущественно ночью и утром. У многих больных количество крови в кале бывает весьма значительным, иногда дефекация происходит почти чистой кровью. Каловые массы содержат большое количество гноя и могут иметь зловонный запах.

2. **Боли в животе.** Постоянный симптом НЯК. Боли носят схваткообразный характер и локализуются преимущественно в проекции отделов толстой кишки, чаще всего в области сигмовидной, поперечной ободочной, прямой кишок, реже – в области слепой кишки, в околопупочной области.
3. **Болезненность живота при пальпации.** Характерный признак НЯК. При пальпации определяется четко выраженная болезненность в области сигмовидной, поперечной ободочной и слепой кишок. Чем сильнее выражен воспалительный процесс в толстой кишке, тем значительнее боль при пальпации его отделов.
4. **Интоксикационный синдром.** Характерен для тяжелого течения НЯК и острых молниеносных форм заболевания. Синдром интоксикации проявляется резкой слабостью, адинамией, повышением температуры тела, похуданием, снижением или даже полным отсутствием аппетита, тошнотой, состоянием депрессии, выраженной эмоциональной лабильностью, плаксивостью, раздражительностью.
5. **Синдром системных проявлений.** Системные проявления НЯК характерны для тяжелого течения заболевания и в некоторых случаях встречаются при форме средней тяжести. К типичным системным проявлениям относятся: полиартрит, узловатая эритема, поражения кожи, глаз и слизистой полости рта и др. (табл. 39).

6. **Дистрофический синдром.** Развитие дистрофического синдрома характерно для хронической формы, а также острого течения НЯК. Дистрофический синдром проявляется значительным похуданием, бледностью и сухостью кожи, гиповитаминозами, выпадением волос, изменениями ногтей.

Табл. 39

Системные проявления НЯК

Внекишечные проявления	Комментарии
Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)	Поражает 2-3 % больных ЯНК
Холангиокарцинома	Обычно связана с ПСХ
Поражения кожи	Необходимо исключить лекарственный дерматит, обусловленный приемом сульфасалазина
Артриты с вовлечением в процесс крупных суставов	При ЯНК чаще связаны с приемом сульфасалазина
Анкилозирующий спондилит	Часто встречается при ЯНК

Клинические формы течения.

Большинство гастроэнтерологов различает следующие формы течения НЯК: острую (включая молниеносную) и хроническую (рецидивирующую, непрерывную).

Острое течение

Острая форма заболевания характеризуется быстрым развитием клинической картины, тяжестью общих и местных проявлений, ранним развитием осложнений, вовлечением в патологический процесс всей толстой кишки. Острое течение язвенного колита характеризуется тяжелой диареей, значительным кишечным кровотечением. При выраженной

диарее выделения из прямой кишки почти не содержат кала, из прямой кишки выделяются кровь, слизь, гной, тканевой детрит каждые 15-20 минут. Развивается тяжелое истощение (потеря массы может достигать 40-50%). Больные адинамичны, бледны, резко выражены симптомы интоксикации (сухость кожи и слизистой оболочки полости рта; тахикардия; повышение температуры тела; отсутствие аппетита; тошнота). Припальпации живота отмечается выраженная болезненность отделов толстого кишечника. Для острого течения заболевания характерны осложнения (токсическая дилатация толстой кишки, перфорация, перитонит).

Молниеносная форма (фульминантная) – является самым тяжелым вариантом течения НЯК и обычно требует хирургического лечения. Она характеризуется внезапным началом, бурным развитием клинической картины (иногда в течение нескольких дней или 1-2 недель). При молниеносной форме наблюдаются резко выраженная диарея, значительное кишечное кровотечение, высокая температура тела, тяжелая интоксикация, часто развиваются опасные для жизни осложнения. При молниеносной форме НЯК отмечается тотальное поражение толстой кишки и быстрое развитие системных проявлений заболевания.

Хронические формы

Хроническая непрерывная форма диагностируется, если через 6 месяцев после первоначальных проявлений не наступает ремиссии процесса (Ю. В. Балтайтис и соавт. , 1986). При этой форме обострения следуют друг за другом часто, ремиссии очень нестабильные, кратковременные, быстро формируются системные проявления заболевания, часто развиваются осложнения.

Хроническая рецидивирующая форма встречается наиболее часто и характеризуется ремиссиями продолжительностью 3-6 месяцев и более, сменяющимися обострениями различной степени выраженности.

Осложнения

1. *Перфорация толстой кишки.* Одно из наиболее тяжелых осложнений НЯК, наблюдается у 19% больных с тяжелым течением заболевания. Перфорировать могут язвы толстой кишки, возможны также множественные перфорации перерастянутой и истонченной толстой кишки на фоне ее токсической дилатации. Перфорации происходят в свободную брюшную полость и могут быть прикрытыми. Основными симптомами перфорации толстой кишки являются:

• появление внезапной резкой боли в животе;

• появление локального или распространенного напряжения мышц передней брюшной стенки;

• резкое ухудшение состояния больного и усугубление симптомов интоксикации;

• выявление свободного газа в брюшной полости при обзорной рентгеноскопии брюшной полости;

• появление или усиление тахикардии;

• наличие токсической зернистости нейтрофилов;

• выраженный лейкоцитоз.

Перитонит может развиться без перфорации вследствие транссудации кишечного содержимого через истонченную стенку толстой кишки. Уточнить диагноз перфорации толстой кишки и перитонита можно с помощью лапароскопии.

2. *Токсическая дилатация толстой кишки.* Очень тяжелое осложнение, характеризующееся чрезмерным ее расширением. Развитию этого осложнения способствуют сужение дистальных отделов толстой кишки, вовлечение в патологический процесс нервно-мышечного аппарата кишечной стенки, гладкомышечных клеток кишки, потеря мышечного тонуса, токсемия, изъязвление слизистой оболочки кишки. Развитию этого осложнения могут также способствовать глюкокортикостероиды, холинолитики, слабительные средства. Основными симптомами токсической дилатации толстой кишки являются:

• усиление болей в животе;

• уменьшение частоты стула (не считать это признаком улучшения состояния больного!);
• нарастание симптомов интоксикации, заторможенность больных, спутанность сознания;
• повышение температуры тела до 38-39°С;
• снижение тонуса передней брюшной стенки и прощупывание (пальпировать осторожно!) резко расширенного толстого кишечника;
• ослабление или исчезновение перистальтических кишечных шумов;
• выявление раздутых участков толстой кишки при обзорной рентгенографии брюшной полости.

Токсическая дилатация толстого кишечника имеет неблагоприятный прогноз. Летальность при этом осложнении 28-32%.

3. *Кишечное кровотечение.* Примесь крови в кале при НЯК является постоянным проявлением этого заболевания. О кишечном кровотечении как осложнении НЯК следует говорить, когда из прямой кишки выделяются сгустки крови. Источником кровотечения являются:
• васкулиты на дне и краях язв; эти васкулиты сопровождаются фибриноидным некрозом стенки сосудов;
• флебиты стенки кишки с расширением просвета вен слизистой, подслизистой и мышечных оболочек и разрывы этих сосудов (В. К. Гусак, 1981).

4. *Стриктуры толстой кишки.* Это осложнение развивается при длительности течения НЯК более 5 лет. Стриктуры развиваются на небольшом протяжении кишечной стенки, поражая участок длиной 2-3 см. Клинически они проявляются клиникой кишечной непроходимости различной степени выраженности. В диагностике этого осложнения важную роль играют ирригоскопия и фиброколоноскопия.

5. *Воспалительные полипы.* Это осложнение НЯК развивается у 35-38% больных. В диагностике воспалительных полипов большую роль играет ирригоскопия, при этом выявляются множественные дефекты наполнения правильной формы по ходу толстой

кишки. Диагноз верифицируется с помощью колоноскопии и биопсии с последующим гистологическим исследованием биоптатов.

6. *Рак толстой кишки.* В настоящее время сформировалась точка зрения, что НЯК является предраковым заболеванием. Г. А. Григорьева (1996) указывает, что наибольший риск развития рака толстой кишки имеют пациенты с тотальными и субтотальными формами язвенного колита с длительностью заболевания не менее 7 лет, а также больные с левосторонней локализацией процесса в толстой кишке и продолжительностью болезни более 15 лет. Основой диагностики является колоноскопия с прицельной множественной биопсией слизистой оболочки толстой кишки.

Табл. 40

Степени тяжести неспецифического язвенного колита

Признак	Легкая	Средняя	Тяжелая
Частота стула	Не превышает 4 раз в сутки	5-6 раз в сутки	Более 6 раз в сутки
Ректальное кровотечение	Незначитель-ное	Выраженное	Резко выраженное
Температура	Нормальная	Субфебриль-ная	Фебрильная
Частота пульса	Нормальная	До 90 в 1 мин	Более 90 в 1 мин
Гемоглобин	Более 111 г/л	105-111 г/л	Менее 105 г/л
СОЭ	Менее 26 мм/ч	26/30 мм/ч	Более 30 мм/ч

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК. Для НЯК характерно развитие анемии различной степени выраженности. При массивном кишечном кровотечении развивается острая постгеморрагическая анемия. При постоянной небольшой кровопотере при хроническом течении заболевания развивается хроническая железодефицитная анемия. У некоторых больных

развивается аутоиммунная гемолитическая анемия, обусловленная появлением аутоантител к эритроцитам. В анализе периферической крови при этом появляется ретикулоцитоз. Для острого течения и обострения хронической формы НЯК характерно развитие лейкоцитоза, значительного увеличения СОЭ.

2. ОАМ. При тяжелом течении заболевания и системных его проявлениях обнаруживаются протеинурия, микрогематурия.

3. БАК: снижается содержание общего белка, альбумина, возможно увеличение содержания γ-глобулинов, при поражении печени наблюдается гипербилирубинемия, увеличение активности аланиновой аминотрансферазы; при развитии склерозирующего холангита — γ-глютамилтранспептидазы; при развитии железодефицитной анемии характерно снижение содержания железа.

4. Копрологический анализ. Степень воспалительно-деструктивного процесса в слизистой оболочке толстого кишечника отражается на выраженности изменений копроцитограммы. Для НЯК характерно обнаружение в кале при микроскопическом исследовании большого количества лейкоцитов, эритроцитов, больших скоплений клеток кишечного эпителия. Реакция на растворимый белок в кале (реакция Трибуле) резко положительна. Бактериологическое исследование кала выявляет дисбактериоз:

• появление микроорганизмов протея, гемолизирующих эшерихий, стафилококков, грибов рода Candida;

• появление в большом количестве штаммов кишечной палочки со слабо выраженными ферментативными свойствами, лактонегативных энтеробактерий.

Макроскопически исследование кала выявляет характерныеизменения — кашицеобразный или жидкий характер кала,кровь, большое количество слизи, гной.

5. Эндоскопическое исследование (ректороманоскопия, колоноскопия) и гистологическое исследование биоптатов оболочки толстой кишки.

При эндоскопическом исследовании (ректороманоскопия, колоноскопия) наблюдаются следующие изменения слизистой оболочки толстого кишечника:

Легкая степень тяжести:

• диффузная гиперемия слизистой оболочки;
• отсутствие сосудистого рисунка;
• эрозии;
• единичные поверхностные язвы;
• локализация патологического процесса преимущественно в прямой кишке.

Рис. 38

Эндоскопическая картина при НЯК легкой степени тяжести

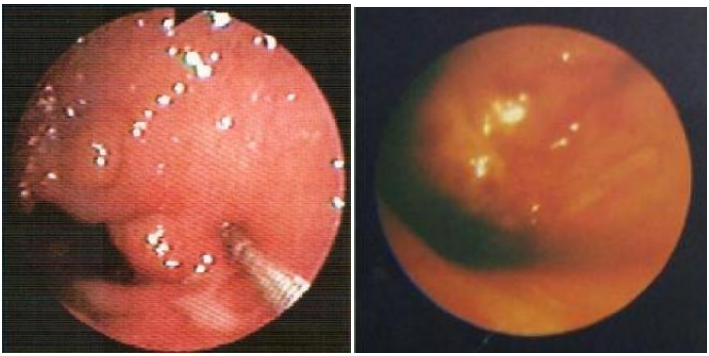
Форма средней тяжести:

• «зернистая» слизистая оболочка толстого кишечника;
• легкая контактная кровоточивость;
• множественные несливающиеся поверхностные язвы неправильной формы, покрытые слизью, фибрином, гноем;
• локализация патологического процесса преимущественно в левых отделах толстой кишки.

Рис. 39
Эндоскопическая картина при НЯК средней степени тяжести

Тяжелая форма:
• резко выраженное некротизирующее воспаление слизистой оболочки толстой кишки;
• выраженная гнойная экссудация;
• спонтанные кровоизлияния;
• микроабсцессы;
• псевдополипы;
• патологический процесс захватывает практически все отделы толстой кишки.

Рис. 40
Эндоскопическая картина при НЯК тяжелой степени



Колоноскопическое исследование выявляет также ригидность кишечной стенки, сужение толстой кишки.

При *гистологическом исследовании биоптатов* обнаруживается наличие воспалительных инфильтратов только в пределах слизистой оболочки и подслизистого слоя. В ранней стадии и периоде обострения язвенного колита в воспалительном инфильтрате преобладают лимфоциты, при длительном течении — плазматические клетки и эозинофилы. В области дна язв обнаруживаются грануляционная ткань, фибрин.

6. Рентгенологическое исследование толстой кишки (ирригоскопия). Для НЯК характерны отек, изменение рельефа (зернистость) слизистой оболочки толстой кишки, псевдополипоз, отсутствие гаустрации, ригидность, сужение, укорочение и утолщение кишки; язвенные дефекты. Зернистость слизистой оболочки считается ранним рентгенологическим признаком НЯК (рис. 41). В связи с отеком поверхность слизистой оболочки становится неровной.

В случае токсической дилатации толстой кишки ирригоскопия не проводится из-за опасности перфорации. В этой ситуации рекомендуется обзорная рентгенография брюшной полости, при этом нередко удается увидеть растянутые сегментытолстой кишки.

Рис. 41

Ирригоскопическая картина при НЯК

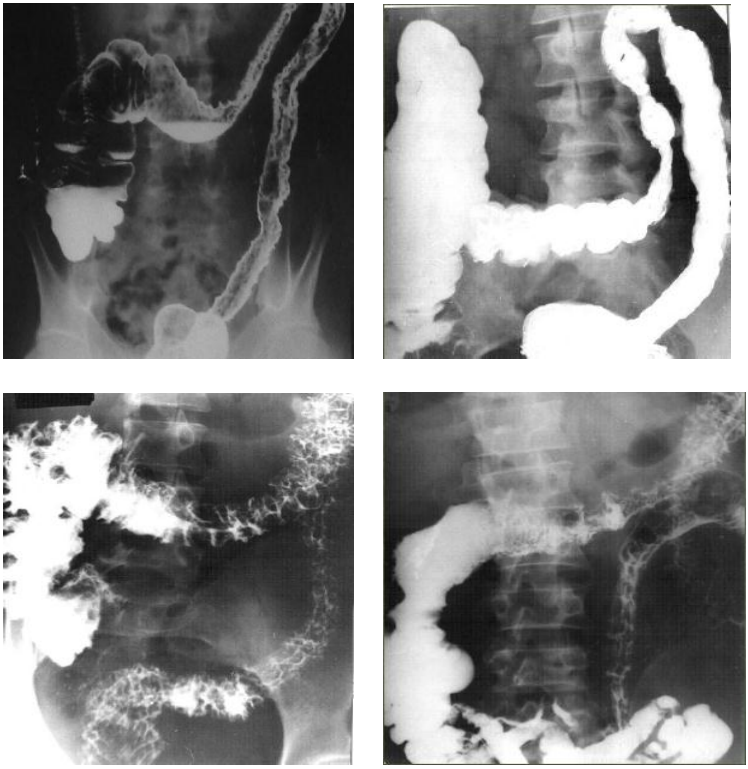


Табл. 41

Дифференциальная диагностика между НЯК и болезнью Крона

Признаки	ЯНК	б.Крона
I . Клинические:		
- кровянистая диарея	90-100%	50%
- опухолевидные образования в брюшной полости	Очень редко	Часто
- перианальная локализация	Не бывает	30-50
II. Рентгенологические:		
- распространение	Выражено	Локализованно
- симметрия	Имеется	Отсутствует
- язвы	Поверхностные	Глубокие
- стриктуры	Очень редко	Часто
- свищи	Никогда	Часто

Признаки	ЯНК	б.Крона
III. Сигмоскопия:		
- наличие проктита	В 100%	В 50%
IV. Гистология:		
- распространение	Слизистая	Трансмуральное
- клеточные инфильтраты	Полиморфно-ядерные	Лимфоцитарные
- уменьшение бокаловидных клеток	Часто при активности процесса	Отсутствуют
- гранулемы	Отсутствуют	Имеют диагностическое значение

Болезнь Крона

Болезнь Крона – неспецифическое гранулематозное сегментарное хроническое воспалительное заболевание кишечника неясного генеза характеризующееся трансмуральным сегментарным распространением воспалительного процесса с развитием местных и системных осложнений.

В последнее время в экономически развитых странах отмечается рост заболеваемости болезнью Крона. Первичная заболеваемость болезнью Крона составляет 2—4 человека на 100 000 населения в год, распространенность — 30-50 случаев на 100 000 населения.

В настоящее время нет единого взгляда на этиологию болезни Крона. Основная этиологическая роль при болезни Крона сторонниками инфекционной теории отводится Mycobacteriumparatuberculosis и вирусу кори. Общность клинической картины болезни Крона и туберкулеза кишечника, а также наличие гранулем заставляют думать о туберкулезной этиологии болезни Крона. Однако отсутствие микобактерий туберкулеза в гранулемах, отрицательные попытки заражения морских свинок, отрицательная проба Манту и безуспешные попытки противотуберкулезного лечения свидетельствуют о нетуберкулезной природе данного заболевания. Сторонники вирусной этиологии болезни Крона считают, что вирус кори способен вызывать сосудистые нарушения в стенке кишечника, которые определяют своеобразие клинической картины. Однако при болезни Крона с помощью современных вирусологических исследований не удается обнаружить вирус кори в тканях кишечника. Одним из аргументов в пользу инфекционной этиологии болезни Крона является положительный клинический эффект от терапии антибиотиками. Для того чтобы у пациента развилось хроническое воспаление, характерное для данного заболевания, необходима генетическая предрасположенность, проявляющаяся дефектами иммунной системы кишечника.

Патоморфология. Макроскопические изменения при болезни Крона любой локализации имеют общий характер и обычно изучаются на операционном или секционном материале. При поражении толстой кишки ее длина изменяется не так заметно, как при язвенном колите. Диаметр ее не увеличен, а на отдельных участках можно обнаружить сужение кишки. Серозная оболочка неравномерно полнокровная, местами мутноватая, изредка в ней можно обнаружить мелкие округлые бугорки (гранулемы). В участках поражения локализуются глубокие узкие язвы с ровными краями, напоминающие ножевые порезы. Язвы обычно расположены вдоль и поперек оси кишки, имеют ровные неподрытые края, сохранившиеся между ними участки отечной слизистой оболочки, придают поверхности кишки сходство с булыжной мостовой. Встречается сегментарное поражение толстой кишки с сужением просвета протяженностью от 5 до 15 см («чемоданная ручка»), выше и ниже такого участка стенка кишки не изменена. Иногда суженные участки имеют большую протяженность и утолщенную стенку, что придает им сходство со шлангом. Нередко такие участки располагаются в тонкой кишке. Очень характерно наличие нескольких участков поражения, разделенных неизмененной слизистой оболочкой.

Одним из существенных микроскопических отличий болезни Крона от язвенного колита является распространение воспалительного инфильтрата на все слои кишечной стенки (трансмуральный характер воспаления). При этом в большинстве случаев сохраняются архитектоника крипт и обычное количество бокаловидных клеток. Однако в краях язв в слизистой оболочке строение крипт нарушается, и бокаловидные клетки почти полностью исчезают, что придает этим изменениям сходство с таковыми при язвенном колите. Другим своеобразным отличительным признаком воспаления при болезни Крона является неравномерная плотность инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки: в окружности нескольких крипт инфильтрат

густой, а рядом он отсутствует или выражен слабо. В инфильтрате преобладают лимфоциты, в несколько меньшем количестве определяются плазматические клетки, эозинофилы и сегментоядерные лейкоциты единичные. Для болезни Крона характерно наличие гранулем, однако они обнаруживаются при микроскопическом исследовании сравнительно редко (даже в операционном материале менее чем в 50% случаев). Гранулемы при болезни Крона очень напоминают таковые при саркоидозе, поэтому их называют саркоидными. Типичные гранулемы располагаются изолированно и не образуют крупных конгломератов. Они состоят из эпителиоидных и гигантских клеток типа Пирогова—Лангханса, окруженных поясом из лимфоцитов, не имеют четких границ, и вокруг них не образуется фиброзный ободок, характерный для саркоидоза. В отличие от туберкулезных гранулем в них отсутствует творожистый некроз. При исследовании биоптатов диагноз болезни Крона возможен лишь в 23—30% случаев, а гранулемы при этом обнаруживаются только в 14—19%. Во многих случаях выявляются лишь признаки неспецифического воспаления.

Клиника.

Болезнь Крона отличается от язвенного колита не только большимморфологическим, но и клиническим разнообразием. Клинические симптомы при болезни Крона широко варьируют в зависимости от локализации и протяженности поражения, стадии заболевания, наличия или отсутствия осложнений. Это затрудняет создание классификации, основанной на анализе клинической картины заболевания. Существующие классификации характеризуют, в основном, локализацию воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте, но не отражают многообразия клинического течения болезни Крона. Зарубежные специалисты чаще всего пользуются классификацией Bocus (1976), согласно которой выделяют семь форм болезни Крона: 1-я – еюнит, 2-я – илеит, 3-я – еюноилеит, 4-я – энтероколит, 5-я – гранулематозный колит, 6-я – поражение анальной области, 7-я – панрегиональное поражение

кишечника с вовлечением верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (желудка, двенадцатиперстной кишки).

Изолированное поражение тонкой кишки наблюдается в 25-30% случаев болезни Крона, илеоколит – в 40–50 % и изолированное поражение толстой кишки – в 15–25%. Среди пациентов с болезнью Крона, у которых имеется поражение тонкой кишки, терминальный отрезок подвздошной кишки вовлечен в процесс приблизительно у 90%. Почти у двух третей пациентов с этой патологией отмечается в той или иной степени вовлечение в процесс толстой кишки. Несмотря на то, что воспаление в прямой кишке выявляется при болезни Крона у 11–20% больных, аноректальные поражения (анальные трещины, свищи, абсцессы и т. д.) встречаются гораздо чаще – в 30–40% случаев. Редко при этом заболевании поражается пищевод, желудок и двенадцатиперстная кишка – всего у 3–5% больных.

При болезни Крона могут поражаться любые участки желудочно-кишечного тракта – от полости рта до ануса. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев патология вначале возникает в подвздошной кишке и затем распространяется на другие отделы желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто поражается илеоцекальный отдел. Клиническая картина острых илеитов имеет большое сходство с острым аппендицитом, и поэтому больные обычно подвергаются лапаротомии. В клинической картине болезни Крона можно выделить местные и общие симптомы, а также внекишечные проявления заболевания.

Местные симптомы включают боль в животе, диарею, кровотечение и обусловлены поражением желудочно-кишечного тракта. В качестве местных осложнений болезни Крона рассматриваются анальные и перианальные поражения (свищи прямой кишки, абсцессы в параректальной клетчатке, анальные трещины), стриктуры различных отделов кишечника, инфильтраты и абсцессы в брюшной полости, наружные и внутренние свищи. К осложнениям, связанным с патологическим процессом в

кишечнике, относят также токсическую дилатацию толстой кишки, перфорацию и массивное кишечное кровотечение. Осложнения болезни Крона в основном обусловлены трансмуральным характером поражения стенки кишки и анального канала.

Боль в животе является классическим симптомом при болезни Крона и встречается у 85–90% больных. Поскольку чаще всего воспаление при болезни Крона локализуется в терминальном отрезке подвздошной кишки, для этого заболевания характерна рецидивирующая боль в нижнем правом квадранте живота, причем она может симулировать картину острого аппендицита или непроходимости кишечника. В то же время у многих больных резкой боли может не быть, а основными проявлениями болезни являются ощущение дискомфорта, тяжести в животе, вздутия и умеренная по интенсивности схваткообразная боль, усиливающаяся при нарушении диеты.

Диарея наблюдается у 90% больных и обычно бывает менее тяжелой, чем при язвенном колите. При вовлечении в процесс только тонкой кишки частота стула колеблется от 2 до 5 раз в день, а в случаях энтероколитов – от 3 до 10 раз. Консистенция кала чаще кашицеобразная, чем жидкая. Однако даже у тех больных, у которых поражение ограничивается тонкой кишкой, стул может быть жидким или водянистым. Тяжелая диарея наблюдается у больных с распространенными поражениями, например при еюноилеитах.

Анальные и перианальные поражения характеризуются вялотекущими парапроктитами, многочисленными анальными трещинами и свищами. Перианальные поражения могут встречаться как изолированно, так и в сочетании с поражениями кишечника, особенно толстой кишки. Анальные трещины при болезни Крона отличаются вялым течением и медленной регенерацией. Обычно это широкие с подрытыми краями белесоватые язвы-трещины на фоне отечных, багрово-синюшных перианальных тканей. Свищи прямой кишки

формируются в результате самопроизвольного или оперативного вскрытия перианальных или ишиоректальных абсцессов.

Осложнения.

Кишечные кровотечения более характерны для язвенного колита, чем для болезни Крона. Источником кровотечений при болезни Крона являются глубокие язвы-трещины кишечной стенки на каком-либо ее участке. Массивные кишечные кровотечения, которые рассматриваются как осложнение заболевания, отмечаются у 1–2% больных. Обычно массивное кровотечение более характерно для поражения толстой кишки, однако описаны случаи повторных кровотечений из пораженных болезнью Крона пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. При наличии продолжающегося массивного кровотечения, не купирующегося гемотрансфузиями и другими гемостатическими средствами, желательно выполнить мезентериальную ангиографию для уточнения локализации источника кровотечения. При наличии мелены, требуется исключить обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода вследствие портальной гипертензии, опухоли гастродуоденальной области. При локализации источника кровотечения в тонкой или толстой кишке необходимо проводить дифференциальный диагноз с язвенным колитом, ишемическим колитом, ангиодисплазиями, раком, геморроем.

Перфорация в свободную брюшную полость – также более характерное осложнение для язвенного колита, чем болезни Крона. Симптомы острого живота бывают, как правило, смазаны гормональной терапией. Наличие свободного газа в брюшной полости на обзорной рентгенограмме определяется не всегда. Диагноз окончательно подтверждается немедленной лапаротомией. Большинство перфораций располагается на стороне, противоположной брыжеечному краю кишки.

Токсическая дилатация при болезни Крона наблюдается крайне редко. Как правило, ее развитие провоцируется приемом антидиарейных препаратов, ирригоскопией или колоноскопией, инфекцией или связано с поздней диагностикой заболевания.

Инфильтраты и абсцессы в брюшной полости нередко наблюдаются при болезни Крона с преимущественной локализацией процесса в правой подвздошной области. Высокая частота данного осложнения диктует необходимость вносить болезнь Крона в дифференциально-диагностический ряд наряду с аппендикулярным инфильтратом, раком и туберкулезом при правосторонней локализации, раком и дивертикулитом при левостороннем расположении. Даже обнаружение абсцедирования и развития внутрикишечных и наружных свищей, подтвержденное рентгенологически, не всегда позволяет высказаться в пользу того или иного заболевания. В большинстве случаев правильный диагноз удается установить лишь при эндоскопическом или рентгеноэндоскопическом исследовании, обнаруживающем характерные для гранулематозного колита изменения слизистой оболочки толстой и тонкой кишок. Значительные трудности возникают при сочетании инфильтрата со стриктурами, расположенными дистальнее инфильтрата и делающими невозможным дальнейшее проведение эндоскопа. Но и в этих случаях нельзя пренебрегать колоноскопией, поскольку визуально в области сужения удается обнаружить афтоподобные или другие изъязвления и псевдополипы, свидетельствующие о болезни Крона, а также провести гистологическое исследование биоптата. В ряде случаев единственно доступным методом диагностики является пассаж бария по кишечнику. Что касается так называемой диагностической лапаротомии при недифференцированных инфильтратах, то именно это вмешательство является основной причиной развития наружных кишечных свищей и, как свидетельствует наш опыт, ее удается избежать при настойчивом, иногда

повторном рентгенологическом и эндоскопическом исследовании. Дифференцировать воспалительный инфильтрат от истинного абсцесса не всегда возможно. Появление флюктуации достоверно указывает на распад тканей, однако этот симптом развивается после распространения абсцесса на брюшную стенку. В известной мере высокая лихорадка и лейкоцитоз позволяют предполагать абсцедирование, а обнаружение пузырьков воздуха в области инфильтрата на рентгенограмме окончательно верифицирует диагноз.

Кишечная непроходимость– патогномоничный признак болезни Крона, особенно при локализации изменений в тонкой кишке. Воспаление кишечной стенки, отек, спазм, а в последующем и рубцовые изменения в кишке ведут к сужению просвета и нарушению пассажа кишечного содержимого. Развития полной тонко- или толстокишечной непроходимости, как правило, не наблюдается, что позволяет выбрать выжидательную тактику ведения обструкции при болезни Крона.

Общие симптомы при болезни Крона возникают вследствие воспалительного процесса в кишечнике или иммунопатологических реакций. К ним относятся лихорадка, общая слабость, уменьшение массы тела.

Повышение температуры тела относится к основным проявлениям болезни Крона и регистрируется при обострении заболевания у трети больных. Лихорадка обычно связана с наличием гнойных процессов (свищи, инфильтраты, абсцессы) или системными осложнениями токсико-аллергического характера.

Поражение тонкой кишки приводит к развитию синдрома мальабсорбции, иногда доминирующего в клинической картине болезни Крона. Нарушение всасывания желчных солей в результате воспаления или резекции сегмента тонкой кишки приводит к изменениям в пуле желчных кислот и формированию холестериновых конкрементов в желчном пузыре. Желчные камни обнаруживаются у 15—30 % больных с локализацией

процесса в тонкой кишке. Стеаторея может способствовать повышенной кишечной абсорбции оксалатов и приводить к образованию оксалатных конкрементов в почках. Они выявляются у 5—10 % пациентов с болезнью Крона тонкой кишки.

Внекишечные проявления при болезни Крона аналогичны таковым при язвенном колите. Атака болезни может сопровождаться развитием острой артропатии, сакроилеита, эписклерита и переднего увеита, узловатой эритемы, гангренозной пиодермии. У 10 % больных в активной стадии заболевания в полости рта выявляются афтозные язвы.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

Диагноз болезни Крона устанавливается на основании характерной клинической картины заболевания, результатов эндоскопического, рентгенологического и морфологического исследований.

Рентгенологическая диагностика болезни Крона строится на наличии прерывистого характера поражения кишечника, вовлечения в процесс тонкой и толстой кишок, правосторонней локализации процесса в ободочной кишке, образованием глубоких язв-трещин, внутренних свищей, ретроперитонеальных абсцессов с формированием свищей и слепых синусов в случаях вовлечения в процесс тонкой кишки.

Ведущим рентгенологическим симптомом болезни Крона является сужение пораженного участка кишки. Степень сужения прямо пропорциональна давности заболевания. В отдельных случаях кишка суживается неравномерно и эксцентрично. Гаустры в недалеко зашедших случаях сглаживаются и принимают неправильную форму, при прогрессировании процесса они исчезают вовсе (рис. 39). Контуры пораженного участка кишки чаще всего бывают мелко- или крупнозубчатые и лишь изредка ровные и четкие. Иногда на контуре кишки имеются весьма характерные для болезни Крона

остроконечные спикулоподобные выступы, которые являются отражением поперечно расположенных и глубоко проникающих в стенку кишки щелевидных изъязвлений — фиссур. У некоторых больных последние могут пенетрировать через серозный покров, и образовывать внутрибрюшные свищи. В ряде случаев язвы при болезни Крона распространяются в глубину стенки кишки и как бы подмывают ее внутренний слой. В рентгеновском изображении этот патологический процесс обусловливает возникновение своеобразной картины в виде «шляпок гвоздей», располагающихся правильными рядами по контурам кишки. Кроме сужения наблюдается также укорочение отдельных отрезков толстой кишки. При вовлечении в патологический процесс прямой кишки размер ее значительно уменьшается, изгибы сглаживаются, ретроректальное пространство увеличивается. Весьма характерным при болезни Крона считается чередование пораженных фрагментов кишки с нормальными.

Рентгенологические изменения слизистой оболочки при болезни Крона характеризуются крупно- или мелкоячеистой структурой внутренней поверхности кишки. На фоне перестроенного рельефа слизистой могут обнаруживаться различные по величине стойкие контрастные пятна — отражение язв и эрозий.

При двойном контрастировании более отчетливо определяются сужение пораженного участка кишки, неровность его контуров, псевдодивертикулярные выпячивания, ригидность стенок, резкая граница между пораженными и нормальными тканями. Если кишка раздувается нерезко, бывает отчетливо виден пневморельеф внутренней ее поверхности, который, как правило, имеет ячеистую или пористую структуру. Большие псевдополипозные разрастания на фоне воздуха дают картину пристеночно расположенных дополнительных теней, иногда в виде цепочки.

Рис. 42
Рентгенологическая картина при болезни Крона

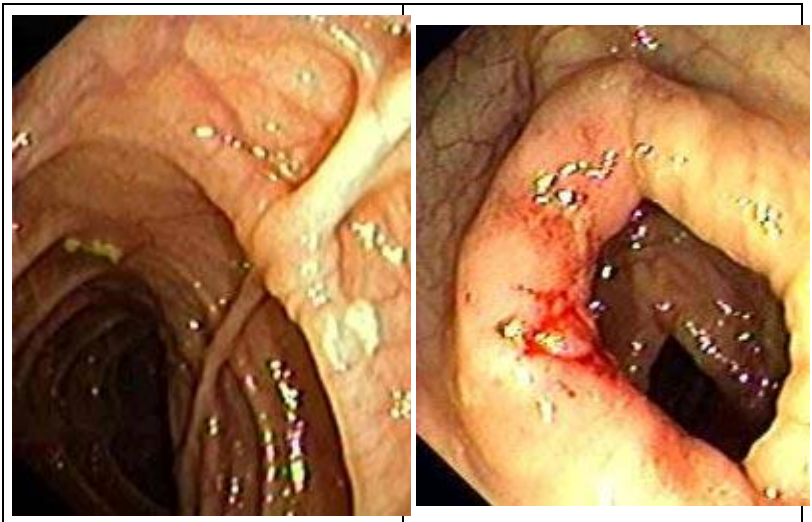


Рис. 43 Болезнь Крона поперечной ободочной кишки

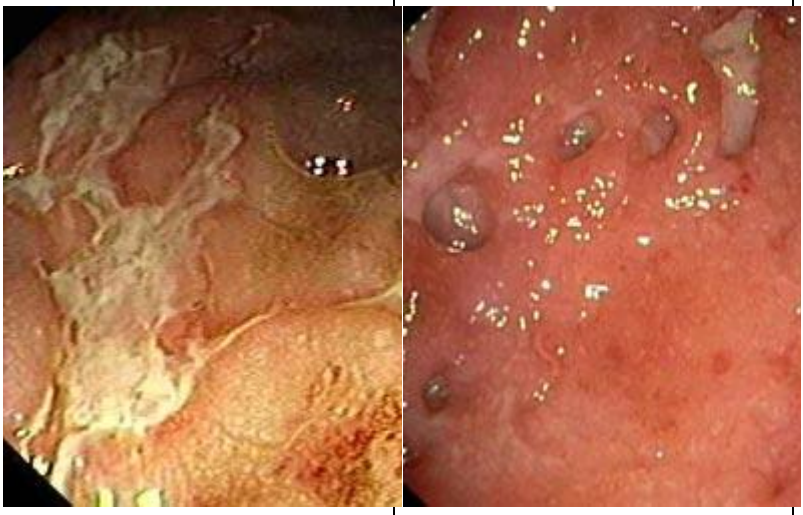


Рис. 44 Болезнь Крона сигмовидной кишки

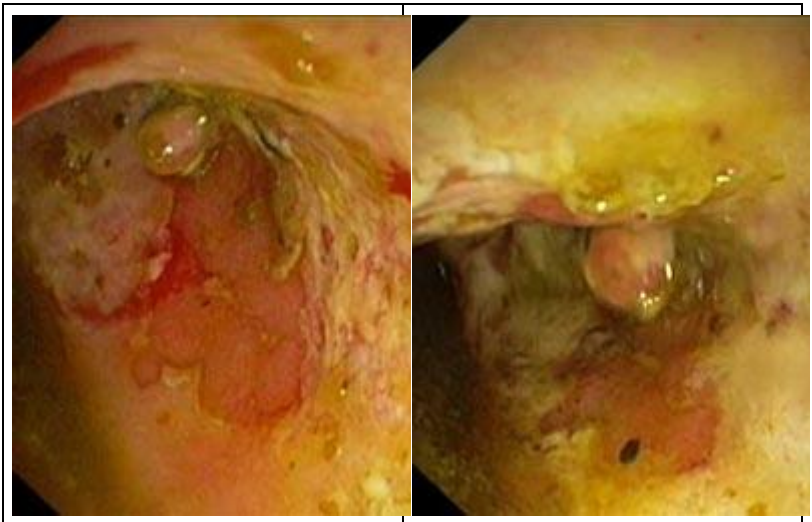


Рис. 45 Болезнь Крона прямой кишки

Эндоскопическая картина при болезни Крона характеризуется наличием афтоидных язв на фоне неизмененной слизистой оболочки. По мере прогрессирования процесса язвы увеличиваются в размерах, принимают линейную форму. Чередование островков сохранившейся слизистой оболочки с глубокими продольными и поперечными язвами-трещинами создает картину «булыжной мостовой» (рис. 43, 44, 45).

Болезнь Крона приходится дифференцировать от многих заболеваний. Гранулематозное поражение тонкой кишки часто диагностируется как аппендикулярный абсцесс или острый аппендицит, так как дифференцировать их крайне трудно. Иногда невозможно отличить болезнь Крона от воспаления в дивертикуле Меккеля и других острых заболеваний брюшной полости. Болезнь Крона с локализацией процесса в тонкой кишке и правых отделах толстой кишки нелегко отличить от туберкулеза кишечника,

поскольку последний может протекать без поражения легких. Поэтому отсутствие легочного процесса не исключает туберкулезную природу заболевания. Иногда злокачественная лимфома ошибочно принимается за болезнь Крона. Не всегда можно быть уверенным в том, что стриктуры тонкой кишки являются следствием только гранулематозных изменений. При локализации стриктуры в левом изгибе ободочной кишки должно возникнуть подозрение на ишемический характер поражения. Лихорадка, боль в суставах и даже узловатая эритема могут доминировать в клинической картине воспалительного заболевания кишечника и вызывать тем самым подозрение на коллагеновые болезни. Болезнь Уиппла, характеризующаяся лихорадкой, болью в суставах, диареей, также требует дифференциации с болезнью Крона. Если гранулематозный процесс локализуется только в толстой кишке, то он может приниматься за туберкулез слепой и восходящей ободочной кишки, ишемическую стриктуру, рак и амебиаз.

Рис. 46

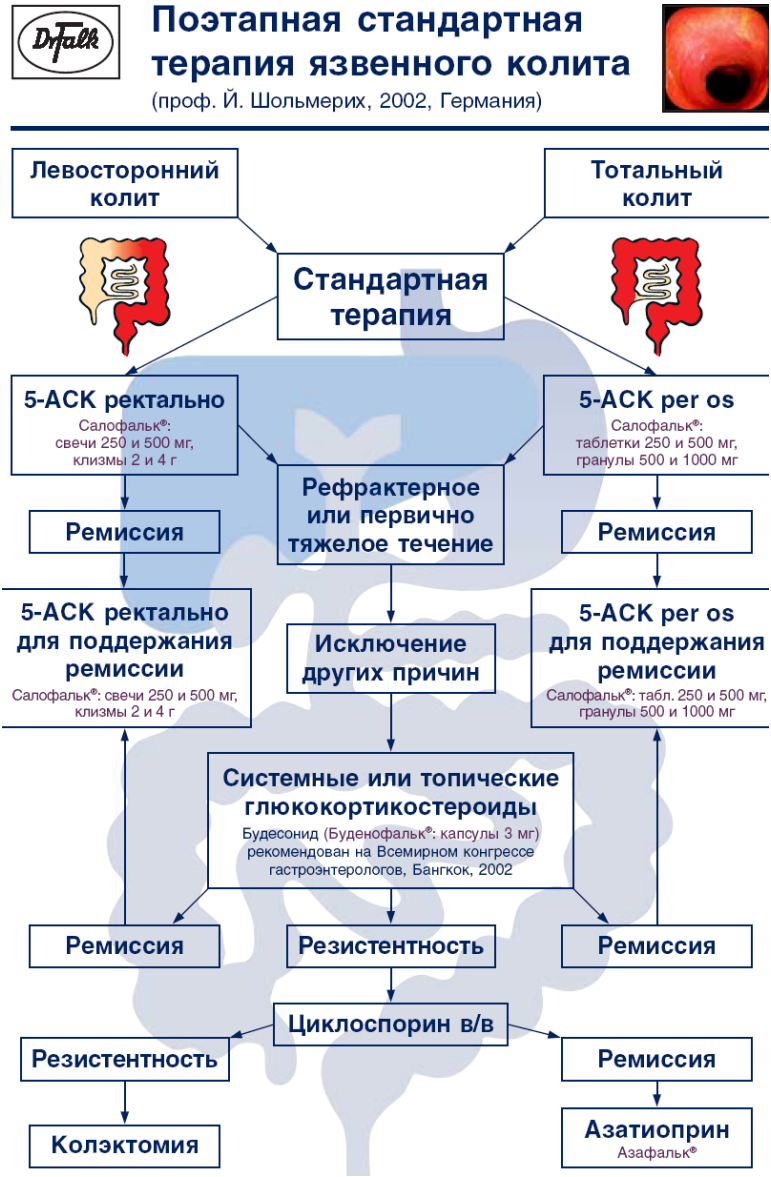

Поэтапная стандартная терапия язвенного колита
(проф. Й. Шольмерих, 2002, Германия)
Левосторонний колит
Тотальный колит
Стандартная терапия
5-АСК ректально
Салофальк®: свечи 250 и 500 мг, клизмы 2 и 4 г
5-АСК per os
Салофальк®: таблетки 250 и 500 мг, гранулы 500 и 1000 мг
Ремиссия
Рефрактерное или первично тяжелое течение
Ремиссия
5-АСК ректально для поддержания ремиссии
Салофальк®: свечи 250 и 500 мг, клизмы 2 и 4 г
Исключение других причин
5-АСК per os для поддержания ремиссии
Салофальк®: табл. 250 и 500 мг, гранулы 500 и 1000 мг
Системные или топические глюкокортикостероиды
Будесонид (Буденофальк®: капсулы 3 мг) рекомендован на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов, Бангкок, 2002
Ремиссия
Резистентность
Ремиссия
Циклоспорин в/в
Резистентность
Ремиссия
Колэктомия
Азатиоприн
Азафальк®

Рис. 47

Поэтапная стандартная терапия болезни Крона
(проф. Й. Шольмерих, 2002, Германия)
Стандартная терапия:
системные или топические кортикостероиды и 5-АСК при легких и среднетяжелых формах
Буденофальк®: капсулы 3 мг, Салофальк®: таблетки 250 и 500 мг, гранулы 500 и 1000 мг, свечи 250 и 500 мг, клизмы 2 и 4 г
50-60%
стандартная терапия
Рефрактерное течение
Ремиссия
Снижение дозы (по схеме или в соответствии с активностью)
Исключение других причин
Рецидив
Азатиоприн + кортикостероиды
Азафальк® + Буденофальк®
Стероид-зависимое течение
30-40%
иммуносупрессивная терапия
Снижение дозы кортикостероидов
Непереносимость азатиоприна
Переход болезни в активную форму
Ремиссия
Непереносимость
Метотрексат
Азатиоприн в течение 3-4 лет
Азафальк®
Инфликсимаб
Переход болезни в активную форму
10%
биологическая терапия

Фармакотерапия воспалительных заболеваний толстого кишечника

К адекватной фармакотерапии воспалительных заболеваний кишечника сегодня предъявляются очень высокие требования. Многочисленные исследования, проведенные в течение последних 10 лет, показали, что основу лекарственной терапии ХВЗК на сегодняшний день должны составлять препараты **месалазина** (в качестве *препаратов выбора для стандартной терапии* язвенного колита и болезни Крона), **глюкокортикостероидные средства**, важное место среди которых уделяется топическому кортикостероидному препарату **будесониду**, а также **иммуносупрессанты** (азатиоприн и другие препараты), рассматриваемые в качестве так называемой *альтернативной терапии* при резистентных (к салазопрепаратам и глюкокортикостероидам) формах ХВЗК. В последнее время рассматривается вопрос о целесообразности применения при обострениях ХВЗК и ряда других препаратов с иммуномодулирующим (α-интерферон) и направленным антиоксидантным действием (аллопуринол).

Месалазин (салофальк) Механизм действия месалазина до конца еще не изучен. Противовоспалительное действие препарата связывают с ингибированием липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и соответственно торможением синтеза и освобождения простагландинов и лейкотриенов, эффективным торможением образования цитокинов в слизистой оболочке кишечника, а также с его антиоксидантными свойствами. По всей видимости, месалазин может непосредственно влиять на течение иммунных процессов в кишечнике. *Лекарственные формы месалазина (салофалька)* представлены таблетками, свечами и суспензией для ректального введения в микроклизмах. *Таблетки месалазина.* Месалазин легко всасывается в тонкой кишке и уже в слизистой оболочке начинает превращаться в неактивную N-ацетил-5-аминосалициловую кислоту (N-ацетил-5-АСК). Поэтому к оболочке таблеток, содержащих месалазин, предъявляются определенные требования.

Поскольку наиболее важными местами приложения препарата являются терминальный отдел подвздошной кишки и толстая кишка, то именно в этих отделах кишечника оболочка должна обеспечивать максимальное высвобождение месалазина. Таблетки салофалька, имеющие покрытие из эудрагита L, начинают освобождать месалазин только при pH> 6. Месалазин освобождается из таблеток салофалька во время пассажа по кишечнику постепенно. При этом около 25-30% месалазина освобождается в терминальном отделе подвздошной кишки, а 70-75% – в толстой кишке.

Следует иметь в виду, что существуют четкие различия в отношении выделения месалазина и фармакокинетических свойств между различными препаратами месалазина в таблетках, покрытых оболочкой, в зависимости от вида покрытия. Так, таблетки, содержащие микросферы с покрытием из этилцеллюлозы (например, пентаса), начинают высвобождать месалазин из микросфер путем диффузии уже в желудке при значениях pH, равных 1. К моменту поступления препарата в терминальный отдел подвздошной кишки из таблеток пентасы освобождается уже до 20% принятой дозы месалазина. По всей видимости, около 25-30% 5-АСК остается в микросферах и в конечном итоге не освобождается. Приведенные факты позволяют сделать вывод о меньшей эффективности препаратов месалазина с покрытием из этилцеллюлозы при язвенном колите и болезни Крона, по крайней мере, по двум причинам. Во-первых, – в результате "потери" части препарата за счет высвобождения 5-АСК уже в двенадцатиперстной и тощей кишке (с последующим всасыванием и ацетилированием). Во-вторых, – вследствие неполного освобождения 5-АСК из микросфер. *Таблетки салофалька выпускаются в двух дозировках – 250 и 500 мг.*

Свечи месалазина (салофалька). Целесообразность применения и эффективность месалазина в свечах обусловлена, прежде всего, тем, что при язвенном колите наиболее часто поражаются дистальные отделы толстой кишки. Наилучшие результаты при применении свечей

достигаются при дистальных формах язвенного колита (проктите и проктосигмоидите), а также у пациентов с болезнью Крона, если в процесс вовлекается дистальный отдел толстой кишки.

Свечи салофалька также выпускаются в дозировке 250 и 500 мг.

Месалазин (салофальк) в микроклизмах. Vitti и соавт. в 1989 г. показали, что при использовании месалазина в клизмах по 4 г препарат у всех больных ретроградно заполняет всю нисходящую кишку, а у некоторых пациентов достигает поперечной ободочной кишки и даже восходящей кишки. Таким образом, применение салофалька в клизмах обеспечивает эффективное лечение при левосторонних формах язвенного колита, составляющих 63-70% всех случаев заболевания.

Суспензия салофалька для ректального введения в микроклизмах выпускается в двух дозировках – 2 г (30 мл) и 4 г (60 мл).

Рекомендации по выбору лекарственных форм и дозированию.

При распространенных формах язвенного колита – тотальных (панколит) и субтотальных, а также при болезни Крона применяют месалазин (салофальк) в таблетках. При дистальных формах язвенного колита – проктите и проктосигмоидите – целесообразно назначение салофалька в свечах или клизмах. При левостороннем поражении толстой кишки возможно применение салофалька в свечах и клизмах, а также их комбинация с таблетками. R. D. Cohen и соавт. (2000) на основании обзора всех опубликованных статей и рефератов, посвященных лечению левостороннего язвенного колита и язвенного проктита по 1997 г. включительно, показали, что эффективность препаратов месалазина для местного применения (в свечах и клизмах) превосходила оральную терапию и использование стероидных клизм, а стоимость лечения пациентов этими препаратами была ниже.

Для лечения легких и среднетяжелых форм язвенного колита и болезни Крона салофальк назначают в суточной дозе 1,5-2 г, разделенной на 3-4 приема. При тяжелых

формах доза салофалька может быть увеличена в 2 раза (3-4,5 г/сутки). Исследования показывают, что высокие дозы салофалька, применяемые в фазу обострения, практически эквивалентны по эффективности глюкокортикоидам. Высокие дозы месалазина рекомендуется использовать не более 8-12 недель. Салофальк в клизмах по 4 г (60 мл) применяется для лечения левосторонних форм язвенного колита. Клизмы, содержащие 2 г салофалька (30 мл), назначают при легких и среднетяжелых формах язвенного колита, особенно в тех случаях, когда поражение ограничено прямой и сигмовидной кишкой. Содержимое клизмы вводят ежедневно вечером перед сном (клизмы по 60 мл (4 г) можно применять в 2 приема: 2-я порция клизмы при этом вводится после опорожнения кишечника от 1-й, либо – на следующий день утром).

Для профилактики рецидивов язвенного колита и болезни Крона салофальк назначается, как правило, в дозе 1-1,5 мг в сутки. Для профилактики рецидивов язвенного колита, ограниченного поражением прямой кишки, обычно эффективно уже применение свечей салофалька по 250 мг 3 раза в день.

С помощью препаратов месалазина (салофалька) можно длительно поддерживать ремиссию при ВЗК. Кроме того, регулярный прием месалазина снижает риск развития колоректальной карциномы, которая встречается достоверно чаще при язвенном колите и болезни Крона. На фоне длительного применения месалазина частота развития карцином становится такой же, как в обычной популяции или даже ниже (S. Schreiber, 1999).

Глюкокортикостероидные средства

При отсутствии значимого эффекта от лечения препаратами 5-АСК, а также при тяжелых формах ХВЗК применяют глюкокортикостероидные средства (ГКС), как правило, в сочетании с препаратами месалазина.

Гидрокортизон применяется ректально (в микроклизмах) или внутривенно. При язвенном проктите или проктосигмоидите эффективно назначение

гидрокортизона в микроклизмах в стандартных дозах по 125 мг (1 клизма) на ночь. В тяжелых случаях используют парентеральное введение гидрокортизона в суточных дозах 300-500 мг. Одна из рекомендованных схем предусматривает внутривенное введение гидрокортизона по 125 мг каждые 6-8 часов (при начальной дозе 250 мг) в течение 5-7 дней. Пероральный прием *преднизолона* начинают с высоких доз в 30-40 мг (при необходимости до 50-60 мг) в сутки (от 2 недель до 1 месяца) с постепенным снижением (по 5-10 мг в неделю) до 5 мг и последующей отменой на фоне терапии препаратами месалазина. Например, согласно одной из схем после достижения клинического эффекта (примерно через 2 недели) дозу преднизолона начинают снижать еженедельно на 5 мг (до 20 мг суточной дозы), а затем на 5 мг каждые 10 дней. Параллельно продолжают (или начинают) лечение салофальком в терапевтических дозах. Применение высоких (1,5 мг/кг) и сверхвысоких (2 мг/кг) доз преднизолона (т. е. 90-120 мг в сутки при массе тела 60 кг), как предлагают некоторые авторы (Б. В. Киркин и соавт. , 1993), сегодня кажется не вполне оправданным, учитывая современные возможности применения препаратов месалазина (салофальк), топических глюкокортикостероидов (будесонид) и иммуносупрессантов (азатиоприн).

Традиционные ГКС обладают высокой эффективностью при лечении больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами ВЗК, позволяя добиться ремиссии в 70, а в сочетании с препаратами месалазина – в 90% случаев. Однако их применение часто (у 55-70% больных) сопровождается выраженными побочными эффектами. Поэтому наибольшие перспективы в применении ГКС возлагают на кортикостероиды местного действия, или топические кортикостероидные препараты.

Топические кортикостероидные препараты. По сравнению с традиционными ГКС системного действия (гидрокортизон, преднизолон) топический кортикостероидный препарат будесонид (буденофальк) обладает очень высокой степенью сродства к специфическим рецепторам ГКС. Так,

например, если степень сродства гидрокортизона к рецепторам составляет 9 единиц, преднизолона – 16 единиц, то степень сродства будесонида – 935 единиц. Благодаря этому свойству буденофальк обладает целенаправленным местным действием. Около 90% будесонида метаболизируется в печени уже при "первом прохождении" и только 10% могло бы оказывать таким образом системное действие. Однако из оставшегося количества до 90% будесонида связано с альбумином и находится в неактивном состоянии.

Будесонид является местным сильнодействующим глюкортикостероидным препаратом с противовоспалительными, антиаллергическими, антиэкссудативными и противоотечными свойствами. Механизм действия препарата, обусловливающий эти свойства, основан на уменьшении выделения медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и макрофагов, перераспределении и подавлении миграции воспалительных клеток и мембраностабилизирующем действии. Специфичность механизма действия будесонида связана с индукцией ряда протеинов (например, макрокортина), которые влияют на метаболизм арахидоновой кислоты (ингибируя фосфолипазу А) и предупреждают таким способом образование медиаторов воспаления (лейкотриенов и простогландинов).

Буденофальк® является первым препаратом будесонида, специально разработанным для лечения ВЗК. Проведенные на сегодняшний день клинические исследования позволяют рекомендовать буденофальк для лечения легких и среднетяжелых форм ВЗК, прежде всего, с поражением подвздошной и/или восходящей кишки (S. Bar-Meir и соавт. , 1998) С этой целью назначают буденофальк в капсулах по 3 мг 3 раза в сутки за 30 мин. до еды. Длительность применения составляет обычно 8 недель. Дозы препарата следует уменьшать постепенно. Проведенные в последние годы исследования свидетельствуют о том, что применение будесонида в клизмах в дозах не менее чем 2 мг (100 мл) является эффективным и безопасным при лечении

дистальных форм язвенного колита (C. Lamers и соавт. , 1991, S. B. Hanauer и соавт. , 1998).

Иммуносупрессивные препараты. Клинические исследования показали эффективность ряда иммуносупрессивных препаратов у больных с ВЗК. Точный механизм действия их при ВЗК остается пока неясным. Иммуносупрессанты не ингибируют напрямую синтез цитокинов воспаления, таких как интерлейкин-1 (IL-1β), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли (TNF-α) и др. , но они подавляют образование клеток (в первую очередь, Т-лимфоцитов), продуцирующих эти цитокины. Таким образом, целью иммуносупрессии при ВЗК является селективное угнетение эффекторных Т-лимфоцитов, а также, возможно, и стимулирование регуляторныхТ-лимфоцитов, ингибирующих активность эффекторных Т-клеток.

Иммуносупрессанты применяют, как правило, в качестве альтернативной терапии ВЗК, поскольку в 20-25% случаев проводимая салазопрепаратами и глкюкортикостероидами терапия оказывается недостаточно эффективной. При этом ряд ведущих клиницистов, например, проф. E. F. Stange (1999), считает, что иммуносупрессивные препараты (в частности, азатиоприн) должны шире применяться в лечении ВЗК, особенно принимая во внимание многочисленные побочные эффекты стероидной терапии.

Азатиоприн. Из группы имунносупрессивных препаратов наиболее целесообразно использование азатиоприна – синтетического имидозольного производного 6-меркаптопурина. Наличие имидозольного кольца в молекуле азатиоприна усиливает его специфическое иммуносупрессорное действие, при этом препарат обладает меньшей цитотоксичностью, хорошей биодоступностью (более 50%) и может комбинироваться с месалазином (салофальком) и ГКС. Азатиоприн (азафальк) применяется в суточных дозах 1,5-2,5 мг/кг массы тела, в тяжелых случаях – до 4-5 мг/кг/сутки. Следует отметить, что терапевтический эффект от азатиоприна наступает не ранее, чем через 3-4

месяца, а иногда и позже. Эффективность препарата достигает 70-80%.

Циклоспорин А обычно применяется в дозе 4 мг/кг/сутки при тяжелых формах язвенного колита и болезни Крона, не отвечающих на стандартную терапию. Эффективность препарата может достигать 80%. Некоторые авторы считают, что применение циклоспорина у больных с рефрактерными формами язвенного колита позволит избежать в ряде случаев колэктомии (J. W. Singleton, 1997, R. D. Cohen и соавт. , 1999). Однако отдаленные результаты его применения часто оказываются разочаровывающими (K. Fellermann и соавт. , 1998).

Метотрексат. Парентеральное применение метотрексата у больных с гормонозависимыми и рефрактерными формами болезни Крона может дать клинический эффект в 70% случаев, а также позволяет уменьшить дозу кортикостероидов. Однако способность препарата поддерживать длительную ремиссию у таких больных требует дополнительных доказательств (L. Vandeputte и соавт. , 1999).

Специфические цитокиновые ингибиторы напрямую воздействуют на цитокины воспаления. В настоящее время уже проводятся клинические испытания ингибиторов TNF-α и IL-10. Определенные надежды, в частности, возлагают на препарат на основе моноклональных антител к фактору некроза опухоли (TNF-α) – *инфликсимаб*. «Последней точкой» в медикаментозной терапии рефрактерных форм болезни Крона является применение инфликсимаба (ремикейда). Это химерные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли. Его основной механизм действия связан с нейтрализацией этого провоспалительного цитокина на клеточных мембранах и индукцией апоптоза активированных Т-клеток. Препарат вводят внутривенно в дозе 5 мг/кг в 250 мл хлористого натрия в течение 2 ч, повторяя инфузии, если это необходимо, каждые 8 нед. Следует продолжить лечение азатиоприном или метотрексатом. Премедикация внутривенно дифенгидрамина

гидрохлоридом и солу-медролом, орально – ацетаминофеном. В период лечения требуется исключить латентный туберкулез, проводить анализ крови, биохимический анализ, печеночные тесты. Эффективность индукции ремиссии достигает 70%. Поскольку препарат представляет собой мышиные антитела, проводят профилактическое лечение анафилаксии и реакций гиперчувствительности. Перед введением обязательно осуществляется рентгенография грудной клетки и туберкулиновая проба для исключения туберкулеза, реактивация которого часто встречается на фоне подавления фактора некроза опухоли. Высокая стоимость лечения препятствует широкому применению инфликсимаба в клинической практике.

Другие препараты.

При лечении воспалительных заболеваний толстого кишечника часто возникает необходимость назначения препаратов для снятия спазма и болевого синдрома в толстом кишечнике, подавление патогенной инфекции и восстановления нормального биоценоза кишечника.

К комбинации салазопрепаратов и глюкокортикостероидов при сильных болях можно добавить спазмолитические средства селективного действия:***мебаверина гидрохлорид*** по 1 капсуле 2 раза в день за 15-20 минут до еды.

В патогенезе НЯК и болезни Крона большое значение придают нарушению баланса между патогенными и непатогенными микроорганизмами в просвете кишечника. Поэтому использование пробиотиков является оправданными при лечении воспалительных заболеваний кишечника. Результаты клинических исследований применения синтетической ***лактулозы*** при НЯК и болезни Крона показали убедительные данные о положительном эффекте использования пробиотиков. Практически у всех пациентов показано клиническое или эндоскопическое улучшение, а также снижение экспрессии провоспалительных цитокинов под влиянием лактулозы. В нескольких контролируемых исследованиях отмечена эффективность пробиотиков в

качестве средства поддерживающей терапии при язвенном колите. Механизм действия лактулозы при воспалительных заболеваниях кишечника множественный и может включать: 1) угнетение роста патогенных микроорганизмов; 20 улучшение барьерной функции эпителия и слизистой оболочки; 30 иммуномодулирующее действие; 4) даун-регуляцию секреции провоспалительных цитокинов.

F. Fernandez-Banares исоавт. (1999) в открытом рандомизированном исследовании показали, что применение семян подорожника Plantagoovata (**мукофальк®**), ферментация которых в толстой кишке сопровождается активным образованием бутирата, может быть столь же эффективным в поддержании ремиссии у больных с дистальными формами язвенного колита, как и использование месаламина (синоним месалазина).

Антидиарейные средства назначают при выраженных (стул превышает 4 раза в сутки) и обильных поносах. Оптимальным является применение лоперамида (имодиума) в капсулах, лингвальных таблетках или каплях по 2 мг на прием после каждого акта дефекации (до 5 раз в сутки), причем в первый раз пациент должен принять сразу 4 мг препарата (2 капсулы). Максимальная суточная доза препарата составляет 16 мг (8 капсул), поддерживающая – 2-12 мг.

Противомикробные средства. При наличии дисбактериоза, особенно с преобладанием гнилостных процессов целесообразно применение метронидазола (клиона) в таблетках (по 250 мг 3-4 раза в день) или в виде 0,5% раствора по 100 мл внутривенно один раз в день в течение 10-15 дней. Имеются положительные данные о применении рифаксимина (альфа нормикс) в дозе 200 – 400 мг в сутки у больных легкими и среднетяжелыми формами НЯК и болезни Крона. Было показано, что добавление альфа нормикса к стандартной схеме терапии (месалазин + преднизолон) в суточных дозах 600-800 мг улучшает результаты лечения больных с рефрактерными формами язвенного колита.

Так как при ВЗК часто развивается анемический синдром связанный дефицитом железа (железодефицитная

анемия, возникающая в результате постоянных кишечных кровопотерь, недостаточного всасывания железа из пищи, в результате воздействия воспалительного фактора), витамина B_{12} и фолиевой кислоты (в результате нарушения их всасывания в кишечнике), применение некоторых медикаментов и др. , то лечение данного синдрома также является немаловажным аспектом в лечении пациентов.

Задачей терапии анемического синдрома у пациентов с ВЗК является нормализация уровня гемоглобина (для мужчин >130 г/л, для женщин >120 г/л), восполнение запасов железа в организме и улучшение качества жизни больных. В соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению анемического синдрома у лиц с ВЗК, терапию следует назначать всем пациентам с уровнем гемоглобина ниже нормы. При этом выбор терапии зависит от симптомов, причины развития анемического синдрома, его тяжести, наличия коморбидных состояний. Лечение также должно включать коррекцию диеты и применение препаратов железа.

Таким образом, в настоящее время в распоряжении врача имеется достаточно большой арсенал лекарственных средств, эффективных в лечении больных с ХВЗК. При выборе же лекарственных средств и их оптимального сочетания необходимо основываться, прежде всего, на следующих характеристиках заболевания у конкретного больного:

1. Характер (нозологическая форма) ХВЗК – язвенный колит или болезнь Крона.
2. Распространенность (локализация) патологического процесса в кишечнике.
3. Степень тяжести обострения (легкая, средняя, тяжелая), которая, как правило (особенно при язвенном колите), коррелирует с распространенностью воспалительных изменений.
4. Эффективность использованных ранее лекарственных средств (при предыдущем обострении и до начала назначаемой терапии).

5. Наличие внекишечных проявлений (последние наиболее выражены при тяжелых формах заболевания).

Тактика терапии при различных формах ВЗК

В случае обострения болезни Крона легкой и средней степени тяжести, особенно если воспалительный процесс ограничен дистальным отделом тонкой кишки (20-30 см) без выраженного сужения ее просвета, терапию начинают с назначения месалазина (салофалька) в суточной дозе 3 г в сутки, разбитой на 3 приема, в течение 2-х недель в сочетании с диетическими мероприятиями. При отсутствии эффекта дополнительно назначается преднизолон в дозе 20-30 мг в сутки или буденофальк в суточной дозе 9 мг (в 3 приема). В случае достижения в течение последующих 2-х недель хорошего терапевтического эффекта дозу глюкокортикостероидов медленно снижают (по 2,5 мг преднизолона каждые 5 дней) до полной отмены и далее переходят на поддерживающую терапию салофальком в дозе 1,5 мг в сутки в течение нескольких месяцев.

При локализации процесса в толстой кишке (особенно в ее дистальном отделе) целесообразно начинать терапию с сочетания перорального приема салофалька (1-1,5 г в сутки) и местного его применения в виде клизм (2 г в сутки) или свечей (по 500 мг 2 раза в сутки). При отсутствии достаточного лечебного эффекта добавляют буденофальк (по 2 мг местно в виде "пены"). Отсутствие эффекта от лечения в течение 10-15 дней (при сочетании салазопрепаратов и ГКС) диктует необходимость добавления азатиоприна (азафалька) на длительный срок (3-4 месяца) с соответствующей коррекцией дозы глюкокортикостероидов.

Тяжелое обострение болезни Крона дает основание сразу же назначить более интенсивную терапию. При локализации процесса в тонкой кишке доза ГКС (в преднизолоновом эквиваленте) должна составлять 30-40 мг в сутки.

При тяжелых формах болезни Крона с преимущественно дистальным распространением процесса показано дополнительное назначение салофалька в клизмах в дозах 2-4 г

в сутки (или в виде "пены"). При гиперергическом воспалении дистального отдела толстой кишки, подтвержденном эндоскопически, препараты месалазина могут быть заменены на местно применяемый будесонид (буденофальк в клизмах или в виде "пены").

Болезнь Крона в ряде случаев может носить непрерывно рецидивирующий характер, когда на протяжении нескольких лет не наблюдаются ремиссии, или же они очень кратковременны (не превышают нескольких недель после соответствующего интенсивного лечения). В таких случаях (независимо от тяжести обострения) наиболее целесообразно проводить длительную терапию иммуносупрессантами (не менее 1 года) – азатиоприном (1,5-2,5 мг/кг/сутки) или метотрексатом (25 мг в неделю).

Наиболее частым осложнением болезни Крона является образование фистул, нередко сопровождаемое присоединением вторичной инфекции. При условии, что со времени образования фистулы прошел небольшой срок (не более 1,5-2 месяцев), оправдано добавление к проводимой терапии метронидазола (перорально в дозах 1-1,5 г в день), а при более длительном сроке существования фистулы проводится длительная (до полугода) терапия азатиоприном. При недостаточном эффекте может быть использован циклоспорин А (парентерально) или локальное хирургическое вмешательство.

После достижения ремиссии целесообразно в течение длительного срока (не менее 1 года) проводить *противорецидивное лечение* салофальком (2 г в сутки). *При легких и среднетяжелых формах язвенного колита*, который при этом, как правило, является левосторонним, или же ограничивается только ректосигмоидальным отделом толстой кишки, терапию в случае обострения целесообразно начать с местного применения салофалька в свечах (по 500 мг 2-3 раза в день) или в клизмах (2-4 г в сутки). Допустимо комбинированное применение оральных и местных форм месалазина (салофалька).

При тяжелом течении обострений язвенного колита, что обычно сопровождается тотальным или (реже) субтотальным распространением патологического процесса в толстой кишке, следует сочетать назначение глюкокортикостероидов (30-40 мг в сутки внутрь) с применением препаратов месалазина (салофалька). При отсутствии эффекта в течение 2-3 недель (рефрактерность к ГКС) показано капельное внутривенное введение циклоспорина А (в дозе 4 мг/кг/сутки). При тяжелых формах язвенного колита с проявлениями вторичной инфекции (гной в кале) дополнительно назначается метронидазол (0,5% раствор по 100 мл внутривенно один раз в день) в течение 7-10 дней или рфиаксимин (600-800 мг в сутки) в течение 2-3 недель. В качестве *противорецидивной терапии,* также как и при болезни Крона, при язвенном колите показано назначение салофалька (1-1,5 г в сутки внутрь) или же комбинированное применение салофалька в таблетках (1 г в сутки) и в свечах (500 мг на ночь) в течение длительного времени (не менее 1-2 лет).

Таким образом, единой тактики терапии ХВЗК не существует. Лечение больных с язвенным колитом и болезнью Крона должно быть строго индивидуальным с учетом характера заболевания, распространенности процесса и степени тяжести обострения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барышникова Н.В., с соавт. Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2009;6:116-121.
2. Буеверов А.О. Старые и новые подходы к терапии неалкогольной жировой болезни печени. //http://internist.ru/publications/detail/6553/
3. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н. Рациональная фармакотерапия хронического гастрита // Эффективная фармакология в гастроэнтерологии. – 2009. - № 1. – с. 6-12.
4. Бордин Д.С., с соавт. Эксперимент и клин гастроэнтерол. 20012;5:99-106.
5. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России //Российские медицинские вести. - 2010, №2. С. 72–78.
6. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Новое понимание роли микробиоты в патогенезе метаболического синдрома// Consilium Medicum. 2014; 08: 77-8
7. Лазебник Л.Б., с соавт. Эксперимент и клин гастроэнтерол. 2013;5.
8. Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г. Возможности антацидов в лечении хронического гастрита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 10. – с. 87-92.
9. Маев И.В., с соавт. РМЖ, Болезни органов пищеварения 2010;18(28):1702-1706.
10. Маев И.В., с соавт. Эксперимент и клин гастроэнтерол. 2012;8:92-97.
11. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Хронический гастрит // Лечащий врач. – 2003. - № 5. – с. 24-31.
12. Лейшнер У. Аутоиммунный гепатит и overlap синдром - Бремен: UNI MED Verlag, 2005; 1-40.
13. Рапопорт С.И. Гастриты (Пособие для врачей) – М.: ИД «Медпрактика-М», 2010. – 20
14. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике. Руководство для врачей/ Н.И. Урсова – М., 2013. – 328.

15. Хомерики С.Г., Касьяненко В.И., Лабораторная диагностика инфекции H. pylori. СПб, 2011
16. Adams LA, Waters OR, Knuiman MW, Elliott RR, Olynyk JK (2009) NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study //Am J Gastroenterol 104:861–867.
17. Bedogni G, et al: Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study// Hepatology 2007; 46:1387-1391.
18. Capelle L.G., et al. Dig Dis Sci. 2010 December; 55(12): 3442–3448.
19. Ciccaglione AF, et al. World J Gastroenterol 2012 ;18(32): 4386-4390.
20. Day CP. Genetic and environmental susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease// Dig Dis. 2010;28:255–260.
21. Dinis-Ribeiro M., et al. Endoscopy 2012;44:74-94.
22. Du J, Ma YY, Yu CH, Li YM. Effect of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis// World J Gastroenetol 2014; 20(2): 569-577.
23. Fuccio L, et al. Ann Intern Med. 2009;151:121-8.
24. Fukase K., et al. Lancet. 2008;372(9636):392-7.
25. Fukuta N., et al. Digestive Endoscopy 2013; doi: 10.1111/den.12032.
26. Ichiro O., et al. Techn Gastrointestinal Endoscopy 2011;13(1):14-23.
27. Kato T., et al. Digestive Endoscopy 2013; doi: 10.1111/den.12031.
28. Kitamoto T, Kitamoto A, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Teranishi H, Mizusawa S, Ueno T, Chayama K, et al. Genome-wide scan revealed that polymorphisms in the PNPLA3, SAMM50, and PARVB genes are associated with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in Japan// Hum Genet. 2013;132:783–792.
29. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P: Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic

steatohepatitis: results of a randomized trial// Hepatology 2004;39:770-778.
30. Malfertheiner P. et al. Gut 2007;56:772-781.
31. Malfertheiner P. et al. J Dig Dis 2010; 11; 2–11.
32. Malfertheiner P. et al. Gut 2012;61:646-664.
33. Marshall BJ, et al. Lancet. 1988; Dec 24-31; 2 (8626-8627): 1437-42.
34. Moayyedi P., Soo S., Deeks. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. - 2006. - №4: CD001960. Tack]., TalleyNJ., CamilleriM. etal. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. - 2006. - Vol. 130. - P. 1466-1479.
35. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y. et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia // Gut. 2000; V. 47: 251-255.
36. Sipponen P., Graham D.Y. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: Application of plasma biomarkers // Scan. J. Gastroenterol.2007;V.42:2-10.
37. Stock J. Gut microbiota: an environmental risk factor for cardiovascular disease. //Atherosclerosis 2013; 229 (2): 440–2.
38. Sun Q., et al. Helicobacter 2010;15:233-238.
39. Szajewska H., et al. Aliment Pharmacol Ther 2010;32**:**1069-1079.

СОДЕРЖАНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ……. 5
Хронические гастриты ……. 30
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки …… 66
Хронические гепатиты ……. 96
Аутоиммунные заболевания печени ……129
Неалкогольная жировая болезнь печени ……. 150
Цирроз печени …… 175
Хронический панкреатит …… …. 222
Воспалительные заболевания кишечника …… 241
Список литературы…….