

прессии ИЛ-6, ИЛ-10 и других цитокинов, эластазы нейтрофилов, пептида активации трипсиногена, прокальцитонина крови как исходно, так и в динамике заболевания. Однако трудоёмкость и стоимость биохимических лабораторных методов ограничивает их внедрение в широкую клиническую практику.

На третьем этапе оценка тяжести заболевания основана на определении масштаба и характера поражения ПЖ, брюшинного пространства и брюшной полости при диагностике панкреонекроза на основании результатов лапароскопии, динамики УЗИ и КТ с внутривенным контрастированием.

Кроме того, прогноз для жизни больного ОП зависит от развития осложнений, требующих хирургического вмешательства с высокой интра- и послеоперационной летальностью. Прогноз в отношении качества жизни определяют в зависимости от развития хронической боли и тяжести внешнесекреторной и инкреторной недостаточности ПЖ в исходе заболевания.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Термином хронический панкреатит обозначают группу хронических заболеваний ПЖ различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, с фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными, деструктивными изменениями её экзокринной части, атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью; изменениями в протоковой системе ПЖ с образованием кист и конкрементов, с различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функций.

Нарушения инкреторной и внешнесекреторной функции ПЖ у больных ХП, а также рак ПЖ (РПЖ) можно считать вероятными исходами заболевания.

КОД ПО МКБ-10

K86.0 Хронический алкогольный панкреатит.

K86.1 Другие хронические панкреатиты.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В структуре заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта ХП составляет от 5,1 до 9%, а в общей клинической практике — от 0,2 до 0,6%. За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости ХП более чем в 2 раза. Если в 80-е годы заболеваемость ХП составляла 3,5–4,0 на 100 тыс населения в год, то в последнее десятилетие отмечена общемировая тенденция роста частоты этого заболевания до 8,2–10 на 100 тыс населения.

В России отмечен более интенсивный рост заболеваемости ХП, как среди взрослого, так и детского населения. У детей этот показатель составляет 9–25 случаев, у взрослых — 27,4–50 случаев на 100 тыс населения. Распространённость заболеваний ПЖ среди взрослых за последние 10 лет увеличилась в 3 раза, в то время как у подростков данный показатель вырос более чем в 4 раза.

ПРОФИЛАКТИКА

С учётом роли пищевых факторов в первичной профилактике ХП, необходимо следовать алгоритму рекомендаций по здоровому питанию:

- ♦ употребление разнообразной пищи;
- ♦ баланс количества принимаемой пищи с физической активностью;
- ♦ поддержание нормального веса тела;
- ♦ выбор рациона с большим количеством зерновых продуктов, овощей и фруктов;
- ♦ выбор пищи с низким содержанием жира, насыщенных жиров и холестерина;
- ♦ выбор пищи с умеренным содержанием сахара;

- ♦ выбор пищи с умеренным содержанием поваренной соли;
- ♦ исключение содержащих алкоголь напитков, отказ от курения.

Диспансерное наблюдение за больными ХП осуществляют в поликлинике терапевт и гастроэнтеролог с чётким соблюдением преемственности между указанными специалистами, а при необходимости и хирург. Больных после операции на ПЖ наблюдают так же, как и больных ХП.

Основной алгоритм наблюдения за больным по программе реабилитации: активный вызов больных 2–4 раза в год в зависимости от тяжести заболевания. Больных с лёгким течением ХП наблюдает участковый терапевт 2 раза в год. Больные ХП средней тяжести и с тяжёлым течением должны быть на активном наблюдении у гастроэнтеролога. Контрольное обследование проводят 3–4 раза в год. При визитах больным должна быть проведена оценка общего состояния, жалоб и физических данных. Необходимо проведение контрольных обследований, включая исследования в динамике активности ферментов ПЖ в сыворотке крови, концентрации глюкозы плазмы крови, скрининг синдромов мальдигестии и мальабсорбции (полное копрологическое исследование, исследование кала на эластазу 1), проведение УЗИ ПЖ и желчевыводящей системы. В зависимости от полученных данных проводят курсы противорецидивного лечения, диетотерапии, фитотерапии.

При компенсации хронического процесса, благоприятной динамике и отсутствии обострений в течение пяти лет больных ХП можно снять с диспансерного наблюдения. Это, как правило, подходит больным с так называемыми вторичными ХП, если устранена их причина (холелитиаз, стеноз БДС и др.).

Больные ХП с экскреторной и инкреторной недостаточностью, пациенты, перенёвшие оперативное вмешательство на ПЖ, подлежат пожизненной (бессрочной) диспансеризации.

В профилактике обострений ХП большое значение имеет своевременная санация желчевыводящих путей с устранением дисфункциональных расстройств, раннее выявление калькулёзного холецистита и своевременное оперативное лечение. У больных с доброкачественным стенозом БДС или терминального отдела общего жёлчного протока и устья протока ПЖ проводят ЭПСТ.

СКРИНИНГ

Проведение УЗИ показано лицам с повышенной вероятностью развития ХП и рака ПЖ: пациентам, злоупотребляющим алкоголем, курением, с несбалансированным рационом питания, с нарушением режима питания, имеющим заболевания билиарного тракта и гастродуоденальной зоны, предъявляющим жалобы на ощущение дискомфорта в левой подреберной и эпигастральной областях, опоясывающих болей, с проявлениями диспепсии, снижением массы тела.

Вторичную профилактику ХП, направленную на устранение факторов, способствующих рецидивированию или прогрессированию ХП, проводят в рамках диспансерного наблюдения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация ХП.

По морфологическим признакам:

- ♦ интерстициально-отёчный;
- ♦ 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, гиперпаратиреоз, гиперхолестеринемия, гемохроматоз);
- ♦ инфекционный;
- ♦ лекарственный;
- ♦ идиопатический.

Осложнения:

- ♦ нарушения оттока жёлчи;
- ♦ портальная гипертензия (подпечёночная форма);
- ♦ инфекционные (холангит, абсцессы);
- ♦ воспалительные изменения (абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный холецистит», эрозивный эзофагит, гастродуоденальные кровотечения, в том числе синдром Мэллори-Вейса, а также пневмония, выпотной плеврит, острый респираторный дистресс-синдром, паранефрит, острая почечная недостаточность);
- ♦ эндокринные нарушения (панкреатогенный сахарный диабет, гипогликемические состояния).

ЭТИОЛОГИЯ

По этиологии все ХП делят на первичные и вторичные. К первичным панкреатитам относят формы, когда ПЖ — это орган-мишень, её поражение первично (токсико-метаболический, наследственный, аутоиммунный, идиопатический). Вторичные панкреатиты развиваются вследствие патологии других органов (чаще органов пищеварения) или как одно из проявлений заболевания, поражающего ряд органов и систем.

Основные этиологические факторы приведены в представленной выше классификации ХП и несколько расширены в более поздней международной классификации TIGAR-O.

- Токсико-метаболический ХП:
 - ♦ алкоголь;
 - ♦ курение;
 - ♦ медикаменты;
 - ♦ токсины;
 - ♦ гиперкальциемия;
 - ♦ гиперпаратиреонизм;
 - ♦ гиперлипидемия;
 - ♦ ХПН;
 - ♦ сахарный диабет.
- Идиопатический ХП:
 - ♦ ранний и поздний идиопатический ХП;
 - ♦ тропический ХП.
- Наследственный ХП.
- Аутоиммунный ХП.
- Рецидивирующий и тяжёлый ОП:
 - ♦ постнекротический тяжёлый ОП;

- ♦ рецидивирующий ОП;
- ♦ сосудистые заболевания;
- ♦ постлучевой ОП.
- Обструктивный ХП:
 - ♦ *pancreas divisum*;
 - ♦ патология сфинктера Одди;
 - ♦ протоковая обструкция (например, опухолью);
 - ♦ периапулярные кисты стенки ДПК;
 - ♦ посттравматические рубцовые изменения ГПП.

ПАТОГЕНЕЗ

С учётом полиэтиологичности ХП, патогенез этого заболевания имеет определённые особенности в зависимости от этиологического фактора. Существуют доказанные экспериментальные модели алкогольного, наследственного, обструктивного, аутоиммунного ХП. Общее для всех этиологических форм заболевания:

- ♦ очаговые фазовые деструктивные изменения за счёт экзогенных факторов (алкоголь и т.п.), протоковой гипертензии (обструкция, отёк), интрапанкреатической активации проферментов;
- ♦ воспалительная инфильтрация паренхимы ПЖ;
- ♦ прогрессирующий фиброз паренхимы;
- ♦ развитие экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина панкреатитов полиморфна в связи с полиэтиологичностью этого заболевания и частым вовлечением в патологический процесс соседних органов. Ведущие синдромы: болевой абдоминальный синдром и синдромы экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности. Клиническую картину ХП в значительной степени определяет длительность персистирования симптомов и тяжесть заболевания. Именно поэтому выделяют три периода течения.

Начальный период (чаще — до 10 лет), характеризующийся чередованием периодов обострения и ремиссии. Основные проявления обострения — боли разной интенсивности и локализации. Диспептический симптомокомплекс если и бывает, то носит явно сопутствующий характер и купируется при лечении в первую очередь.

Второй период — стадия внешнесекреторной недостаточности ПЖ (чаще — после 10 лет течения заболевания). Боли уступают своё место диспептическому симптомокомплексу (желудочному и кишечному). Симптомы желудочной диспепсии связаны с частыми явлениями дуоденостаза, гастроэзофагеального рефлюкса; симптомокомплекс кишечной диспепсии возникает на фоне синдрома мальабсорбции, появляются моторные нарушения кишечника. Болевой абдоминальный синдром становится менее выразительным или его может не быть. Вследствие развившегося синдрома мальабсорбции прогрессирует трофологическая недостаточность.

Осложнённый вариант течения ХП (возможно развитие в любом периоде). Происходит изменение «привычного» варианта клинической картины: меняется интенсивность болей, она может стать постоянной, иррадиировать, изменяться под влиянием лечения. Более «упорно» представлен диспептический симптомокомплекс. При формировании кист и инфекционных осложнениях изменяется обычная динамика ферментных тестов, гиперамилаземия может держаться неопределённо долго.

Наибольшие трудности вызывает анализ особенностей болевого абдоминального синдрома, поскольку боль не имеет чёткой локализации, возникая в верхнем или среднем отделе живота слева или посередине, иррадиирует в спину, иногда

принимая опоясывающий характер. В некоторых случаях боль исходно локализована на спине. Более чем у половины больных болевой абдоминальный синдром имеет высокую интенсивность, сохраняется длительное время. Как правило, боли усиливаются на фоне приёма пищи, обычно через 30 мин (особенно при стенозировании панкреатических протоков). У части пациентов появление боли не связано с едой. Примерно у 15% больных боли отсутствуют.

В связи с отсутствием чёткой специфичности болевого абдоминального синдрома при ХП предложено выделение нескольких наиболее типичных вариантов: язвенно-подобного; по типу левосторонней почечной колики; синдрома правого подреберья (в 30–40% протекает с холестазом); дисмоторного болевого синдрома; распространённого болевого синдрома (без чёткой локализации).

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Поскольку клинически ХП характеризуют два ведущих симптома: рецидивирующая или постоянная абдоминальная боль, экзокринная недостаточность ПЖ (синдром мальабсорбции, стеаторея, трофологическая недостаточность), собирая анамнез, необходимо выяснить время появления первых симптомов, проследить их динамику во времени, оценить эффективность и адекватность проводимой ранее терапии. Важнейший анамнестический аспект, на котором может базироваться клинический диагноз — перенесённый ранее тяжёлый ОП, рецидивирующий ОП (например, билиарнозависимый), поскольку в настоящее время можно считать доказанным возможность трансформации ОП в ХП, особенно при сохранении повреждающего действия этиологического фактора. Необходимо оценить семейный анамнез, изучить спектр сопутствующих заболеваний, определить наличие и выраженность экзогенных токсических воздействий, что может помочь в установлении этиологии заболевания.

Физикальное обследование

Общее состояние больного может быть различным — от удовлетворительного до крайне тяжёлого, что зависит от выраженности болевого синдрома, выраженности симптомов интоксикации, степени белково-энергетической недостаточности, нарушений центральной и периферической гемодинамики. Степень состояния питания весьма вариабельна. Язык обложен, иногда суховат.

Симптомы, связанные с «уклонением» ферментов в кровь, типичные для ОП, отмечают крайне редко. Чаще наблюдают симптомы, связанные со значительным отёком ПЖ:

- ♦ субиктеричность или иктеричность слизистых оболочек («ранняя» желтуха) и кожи, уменьшающиеся и исчезающие по мере уменьшения болевого синдрома;
 - ♦ вынужденное коленно-локтевое положение (уменьшение давления на солнечное сплетение);
 - ♦ симптом Фитца — «выбухание» эпигастрия вследствие дуоденостеноза;
 - ♦ икота (раздражение диафрагмального нерва).
- Симптомы белково-энергетической недостаточности:
- ♦ тотальная мышечная гипотрофия (маразм);
 - ♦ мягкие, рыхлые отёки нижних конечностей, крестца, передней брюшной стенки, выпот в полостях (квашиоркор);
 - ♦ синдром Эдельмана — кахексия, фолликулярный гиперкератоз, истончение кожи, её диффузная сероватая пигментация, паралич глазных мышц, вестибулярные расстройств, полиневриты, изменения психики;
 - ♦ симптом Грота — атрофия подкожной клетчатки в проекции ПЖ;
 - ♦ синдром Бартельсгеймера — пигментация кожи над областью ПЖ.

При поверхностной пальпации можно определить болезненность в эпигастрии, левом подреберье. При глубокой пальпации выявляют болезненность в проекции ПЖ. Проекцию ПЖ на переднюю брюшную стенку определяют следующим образом: срединную линию от мечевидного отростка до пупка делят на трети. Между верхней и средней третями проводят горизонтальную линию — влево до левой рёберной дуги, вправо — вдвое меньше, чем влево, то есть $\frac{2}{3}$ горизонтальной линии находятся слева, а $\frac{1}{3}$ — справа. Резистентности в проекции ПЖ обычно нет, так как она расположена забрюшинно. Болезненность в зоне Шоффара и точке Дежардена условно свидетельствует о патологии головки ПЖ, в зоне М. Губергрица-Скульского и в точке А. Губергрица тела ПЖ.

Дополнительное значение придают следующим симптомам:

- ♦ боль при надавливании в левом рёберно-позвоночном углу (точка Мейо-Робсона) свидетельствует о патологии хвоста ПЖ;
- ♦ симптом Мюсси слева — боль при надавливании между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы у прикрепления к медиальному краю ключицы;
- ♦ симптом Ниднера — при пальпации всей ладонью хорошо определяется пульсация аорты в левом подреберье из-за давления на неё ПЖ;
- ♦ симптом Воскресенского — отсутствие пульсации брюшной аорты. Этот симптом неблагоприятен, так как свидетельствует о значительном увеличении ПЖ, которая «прикрывает» аорту.

Лабораторные исследования

Лабораторная диагностика хронического панкреатита основана на определении активности ферментов ПЖ в крови и моче, диагностике экзо- и эндокринной недостаточности. Дополнительно проводят комплексное биохимическое и общеклиническое исследование крови.

Исследование содержания панкреатических ферментов в крови и моче.

Определение уровня амилазы в крови и моче — наиболее распространённый диагностический тест. Невысокая чувствительность определения амилазы в крови и моче связана с кратковременностью гиперамилаземии и гиперамилазурии при панкреатитах. Например, уровень амилазы крови начинает повышаться через 2–12 ч от начала обострения заболевания, достигает максимума через 20–30 ч, нормализуется через 2–4 сут при благоприятном течении заболевания. Содержание амилазы в моче начинает повышаться через 4–6 ч от начала обострения, а через 8–10 ч, по некоторым данным 3 сут, уже может нормализоваться. Во многих случаях при тяжёлом течении обострения ХП, у больных с длительным анамнезом регистрируют нормальные или субнормальные величины амилазы. Определение содержания амилазы в моче более информативно, чем в крови, так как гиперамилазурия более стойка, чем гиперамилаземия. Прямой связи между тяжестью панкреатита и активностью амилазы в крови и моче в ряде случаев не наблюдают.

Для повышения специфичности исследования амилазы в крови (особенно у больных с нормальным содержанием общей амилазы), следует определять не суммарное содержание фермента, а панкреатическую изоамилазу. Специфичность определения панкреатической амилазы при ХП не превышает 88,6% при чувствительности 40,0–96,9%.

Определение сывороточной липазы также недостаточно чувствительно и информативно. Данные о сроках, при которых сохраняется гиперферментемия варьируют, но они определённо больше, чем для амилазы. По сывороточному уровню липазы невозможно определить тяжесть текущего обострения панкреатита и ближайший прогноз.

Определение активности эластазы I в крови считают самым «поздним» чувствительным тестом диагностики обострений ХП, поскольку повышенный уровень фермента сохраняется в течение 8–10 дней после атаки. В этот период активность

эластазы I в крови повышена у 100% больных, уровень липазы — у 85%, панкреатической изоамилазы — у 43%, общей α -амилазы — у 23% больных. Однако выраженность гиперэластаземии не соответствует степени деструкции ткани ПЖ и не имеет большого диагностического значения при функциональной недостаточности у больных с многолетним ХП.

Оценка экзокринной функции поджелудочной железы. Тесты, позволяющие оценить экзокринную функцию ПЖ, разделяют на две группы: зондовые методы, требующие введения кишечного зонда, и неинвазивные беззондовые тесты.

Прямой зондовый метод — секретин-панкреозиминный (секретин-холецистокининовый) тест. Диагностическая точность метода чрезвычайно высока; чувствительность и специфичность метода составляют более 90%. Большинство учёных признают этот тест в качестве золотого стандарта определения нарушений экзокринной функции ПЖ, некоторые из них считают, что проведение прямого зондового метода является обязательным при диагностике ХП. С помощью теста невозможно проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями ПЖ, поскольку при раке ПЖ, муковисцидозе и других заболеваниях ПЖ регистрируют патологические результаты этого теста в 75–90% случаев.

Интерпретация результатов зондового исследования, выделение патологических типов секреции ПЖ.

- Гипосекреторный — снижение продукции ферментов, бикарбонатов при нормальном объёме секрета. Этот тип характерен для диффузного фиброза ПЖ (поздние стадии ХП), муковисцидоза, реже определяют при раке ПЖ.
- Гиперсекреторный — нормальные или повышенные объёмы секрета и дебит бикарбонатов, увеличение активности ферментов. Этот тип характерен для начальных воспалительных процессов в ПЖ без признаков атрофии ацинарных клеток и выраженного фиброза. Наблюдаются в начальных стадиях ХП, при недлительной и незначительной задержке оттока секрета ПЖ (при язвенной болезни ДПК, кратковременном спазме сфинктера Одди и т.д.).

Обтурационный тип делят на 2 подтипа.

- Нижний блок — снижение объёма секрета при нормальной концентрации бикарбонатов и ферментов, что приводит к снижению их дебита. Характерен для панкреатитов, развившихся вследствие процессов, затрудняющих отток секрета ПЖ (стойкий спазм сфинктера Одди, папиллиты, опухоли фатерова соска или головки ПЖ, обтурация ГПП конкрементом).
- Верхний блок — снижение объёма секрета, повышение концентрации ферментов (но их дебит все же снижен), нормальное содержание бикарбонатов. Такой вариант свидетельствует об отёке ПЖ и характерен для отёчного панкреатита (ОП, обострение ХП).

Дуктулярный тип — снижение объёма секрета, нормальная продукция ферментов, резкое повышение концентрации бикарбонатов. Возможно, такие изменения связаны с воспалением протоков и нарушением реабсорбции бикарбонатов.

К недостаткам метода можно отнести необходимость дуоденального зондирования, обременительного для пациента, большой объём работы лаборанта, высокую стоимость и малую доступность стимуляторов ПЖ.

Чувствительность непрямого зондового метода (тест Лунда) у больных с ХП составляет 90%. Отдельные ложноположительные результаты могут обнаруживать у больных с тонкокишечной мальабсорбцией, целиакией, сахарным диабетом. Тест Лунда менее чувствителен на ранних стадиях внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Он дешевле, проще в выполнении и удобнее для больного. К недостаткам метода относят необходимость дуоденального зондирования, отсутствие возможности определения объёма секреции и концентрации бикарбонатов, влияние на результаты теста интрадуоденальной кислотности и эндогенной секреции гормонов из ДПК.

Непрямые методы без дуоденального зондирования основаны на пероральном введении специфических субстратов для ферментов ПЖ. После взаимодействия последних с ферментами ПЖ в моче или сыворотке крови определяют продукты расщепления, по количеству которых судят о внешнесекреторной недостаточности ПЖ. В настоящее время успешно используют бентирамидный тест (NBT-РАВА тест) (чувствительность составляет 83%, специфичность — 89%). Принципиальный недостаток неинвазивных методов состоит в ослаблении их чувствительности при умеренно выраженной степени экзокринной панкреатической недостаточности.

Определение степени потребления плазменных аминокислот поджелудочной железой было предложено использовать для исследования её функции у больных с тяжёлой внешнесекреторной недостаточностью. Известно, что при стимуляции секретинном ПЖ поглощает большое количество аминокислот из плазмы крови, необходимых для синтеза панкреатических ферментов. Чувствительность метода составляет 69–96%, специфичность исследования — 54–100%.

Качественное копрологическое исследование проводят в условиях соблюдения больными стандартной диеты (например, диеты Шмидта, включающей 105 г белка, 135 г жира, 180 г углеводов) при условии неприменения в этот период времени полиферментных препаратов. Критерии внешнесекреторной недостаточности: повышенное содержание в кале нейтрального жира и мыл при малоизменённом содержании жирных кислот. Повышенное содержание мышечных волокон указывает на наличие креатореи.

Количественное определение жира в кале. В норме после приёма 100 г жира с пищей за сутки выделяется до 7 г нейтрального жира и жирных кислот. Увеличение количества жира свидетельствует о расстройствах переваривания и всасывания жира, чаще всего панкреатического происхождения. Определение тяжести стеатореи используют как простой и надёжный показатель выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Достоверность теста снижается при неполном (неправильном) сборе кала и на фоне неадекватной диеты, особенно у амбулаторных больных. Тест неспецифичен для целого ряда заболеваний, что не позволяет его использовать для определения панкреатического характера стеатореи. Данные теста почти всегда выходят за границы нормы при поражении подвздошной кишки и при бактериальной контаминации тонкой кишки.

За последнее десятилетие широкое распространение получил иммуноферментный метод определения эластазы I в кале больных ХП. Чувствительность эластазного теста у больных с экзокринной панкреатической недостаточностью тяжёлой и средней степени приближаются к таковым при секретин-панкреозиминном тесте, и, по данным большинства зарубежных исследователей, составляют 90–100% (при лёгкой степени — 63%), специфичность — 96%. Этот метод простой, быстрый и недорогой, не имеет ограничений в применении, позволяет на более ранних стадиях, чем прежде, определять состояние внешнесекреторной функции ПЖ.

При обострении ХП в общем анализе крови может быть выражен лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, нейтрофилёз, увеличение СОЭ. На фоне лечения отмечают быструю отчётливую редукцию лейкоцитоза, несколько позднее нормализуется значение СОЭ, что считают одним из благоприятных клинических признаков. Длительно сохраняющийся лейкоцитоз со сдвигом влево и повышенные цифры СОЭ могут служить одним из неспецифических маркёров развития осложнений. У больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью достаточно редко определяют лейкоцитоз. Более того, характерна умеренная лейкопения, свидетельствующая о наличии трофологической недостаточности. В этом случае наблюдают длительно сохраняющееся повышение СОЭ, что наиболее часто обусловлено диспротеинемией. У больных с тяжёлыми формами синдрома мальабсорбции могут наблюдать признаки железодефицитной, B_6 -, B_{12} - и фолиеводефицитной, а чаще — смешанной анемии.

В биохимическом анализе крови определяют сниженный уровень общего белка крови, альбумина, транстиретина, трансферрина, ферритина и других белков, характеризующих висцеральный пул белков и степень трофологической недостаточности. Регистрируют диспротеинемию, характерную снижением альбумин-глобулинового коэффициента, относительным увеличением α_1 и α_2 -глобулинов. Нередко регистрируют повышенные показатели трансаминаз крови, γ -глутамил трансферазы, лактат дегидрогеназы. Повышение билирубина, преимущественно прямого, холестерина и щелочной фосфатазы характерно для развившегося синдрома холестаза, что может быть обусловлено блоком холедоха, развитием реактивного гепатита. У больных алкогольным ХП повышение в крови активности печёночных ферментов может быть обусловлено самостоятельной патологией печени (токсический гепатит, цирроз печени). Нередко наблюдают гипокальциемию, степень которой может служить одним из критериев тяжести заболевания. Гиперкальциемия позволяет думать о наличии гиперпаратиреоза как причинного фактора ХП.

Повышение уровня онкомаркёров (СА 19-9, карциноэмбриональный антиген — КЭА) выше значения, допустимого для воспаления, — косвенный признак трансформации ХП в РПЖ. При ХП допускают трехкратное повышение СА 19-9, КЭА — двукратное. Следует помнить, что данные онкомаркёры не специфичны для РПЖ и могут быть выявлены при раке желудка, холангиогенном и колоректальном раке.

Инструментальные исследования

Классическое (трансабдоминальное) УЗИ считают первой линией диагностики. При использовании современного оборудования с датчиком, обеспечивающим широкое поле обзора и высокую разрешающую способность, с компьютерной цифровой обработкой изображения, в большинстве случаев УЗИ достаточно для качественной визуализации всех отделов ПЖ, её паренхимы и протоковой системы. Патогномоничные признаки — диффузное изменение размера органа, неровность и нечёткость контуров, гиперэхогенность паренхимы (вне отёчно-интерстициальных изменений), дилатация и утолщение стенок ГПП, кальцификация паренхимы и вирсунголитиаз (рис. 18-4). В большинстве случаев применение КТ или ЭРХПГ только удорожает обследование и несёт риск для больного, не давая дополнительной информации. Необходимость в применении КТ и ЭРХПГ возникает в случае невозможности визуализации каких-либо отделов ПЖ при УЗИ, при наличии объёмных процессов в ПЖ, а также при так называемом панкреатите минимальных изменений.

Совпадение гистологической картины при ХП (калькулёзный, кистозный, индуративный, фиброзный и др.) по результатам аутопсии с прижизненными данными УЗИ составляет 83,3% случаев. Кроме того, УЗИ позволяет одновременно осмот-

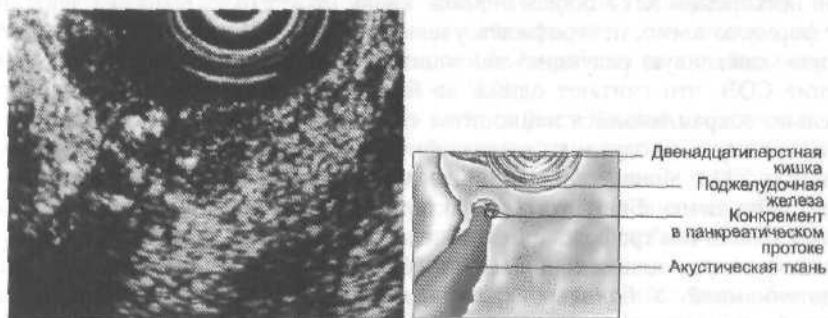


Рис. 18-4. Кальцифицирующий панкреатит. Вирсунголитиаз.

реть печень, жёлчный пузырь, выявить явления гастро- и дуоденостаза, информация о которых может дополнить представление об этиологии, внепанкреатических осложнениях, даёт возможность установить выпот в брюшной полости.

ЭУС считают высокоинформативным методом ультразвуковой диагностики заболеваний ПЖ, при котором сканирование проводят не через брюшную стенку, а через стенку желудка и ДПК. Такое приближение датчика к ПЖ позволяет детально изучить структуру ткани органа, состояние протоковой системы, провести дифференциальную диагностику панкреатита с раком ПЖ, оценить размеры парапанкреатических лимфоузлов и выявить конкременты протоковой системы (рис. 18-5). Большую роль отводят ЭУС для диагностики холедохолитиаза у больных билиарнозависимыми формами панкреатитов. Это основано на том, что ЭУС обладает существенно большей чувствительностью, чем трансабдоминальное УЗИ. ЭУС позволяет с большой точностью выявлять участки панкреонекроза и перипанкреатических жидкостных скоплений, что может играть большое прогностическое значение при тяжёлых формах ХП. Информативность ЭУС больше или равна диагностическим возможностям КТ, МРТ и ЭРХПГ, однако при всех прочих условиях, ЭУС однозначно менее инвазивна, чем ЭРХПГ и вряд ли может существенно усугубить клинику панкреатита. Ещё более информативно внутрипротоковое УЗИ ПЖ, диагностическое значение которого в отношении панкреатитов и опухолей ПЖ достигает 100%. Особенно целесообразно проводить внутрипротоковое УЗИ ПЖ для выяснения причины нарушения оттока секрета: при подозрении на аденому или рак БДС. Повышает диагностическую ценность ЭУС возможность проведения с большой точностью пункционной аспирационной биопсии ПЖ, особенно во всех случаях подозрения на опухоль. Чувствительность, специфичность и диагностическая ценность метода превышают 90%.

КТ даёт возможность поставить диагноз, прежде всего на стадии осложнения панкреатита, когда чаще всего обнаруживают кальцификацию, псевдокисты, поражение соседних органов, атрофию паренхимы ПЖ и малигнизацию. Чувствительность и специфичность КТ в значительной степени колеблются в зависимости от стадии заболевания и составляют 80–90%.

В сложных диагностических случаях для уточнения патологии ПЖ используют спиральную КТ с внутривенным болюсным усилением неионным контрастным веществом (йопромид, йогексол). Спиральная КТ позволяет точнее отличить участки деструкции от сохранённой паренхимы, оценить взаимоотношения ПЖ с сосудами, лимфатическими узлами, парапанкреатической клетчаткой, стенками желудка и двенадцатиперстной кишки. Главное преимущество КТ — меньше факторов, затрудняющих обследование (тучность больных, наличие газа в толстой

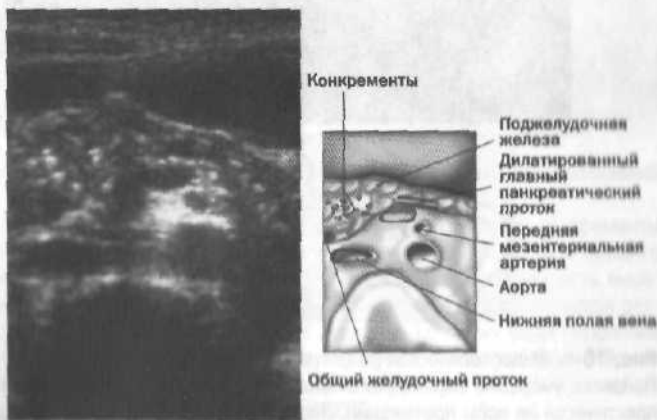


Рис. 18-5. Эндоскопическая ультрасонография. Вирсунголитиаз.

кишке и т.д.), как это наблюдают при УЗИ. Однако и ложноотрицательные результаты отмечают сравнительно часто.

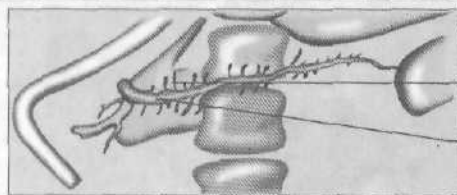
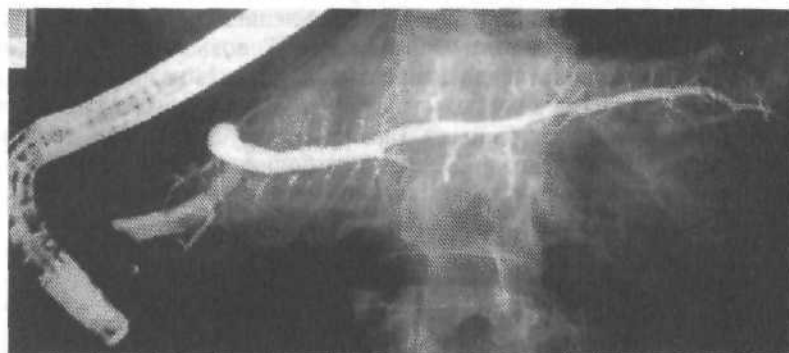
Сочетание УЗИ и КТ достаточно эффективно при ХП, но если остаются какие-либо сомнения, следует прибегать к ЭРХПГ ввиду более высокой диагностической информативности последней.

ЭРХПГ. В большинстве современных научных публикаций и руководств в качестве «золотого стандарта» диагностики ХП приводят именно ЭРХПГ. Этот метод позволяет выявить стеноз ГПП и определить локализацию обструкции, обнаружить структурные изменения мелких протоков, внутрипротоковые кальцинаты и белковые пробки, а также патологию общего жёлчного протока (рис. 18-6). ЭРХПГ — один из важнейших методов исследования, позволяющих проводить дифференциальный диагноз с раком ПЖ. Чувствительность и специфичность метода варьирует в пределах 71–93% и 89–100% соответственно.

ЭРХПГ не исключает возможности развития серьёзных осложнений, связанных с ретроградным введением под давлением контраста в панкреатический проток. К наиболее частым осложнениям относят ОП, холангит, сепсис, аллергические реакции на йодсодержащий контраст, перфорацию ДПК и общего жёлчного протока, кровотечение и др. Частота составляет от 0,8 до 36,0%, летальность — 0,15–1,0%. В ряде случаев после ЭРХПГ наблюдают повышение лабораторных маркёров холестаза и цитолиза гепатоцитов. Поэтому для достижения хороших результатов чрезвычайно важными являются исключение больных с высоким риском осложнений и соответствующая предоперационная подготовка пациента.

Большое диагностическое значение имеет ЭРХПГ при диагностике аутоиммунного ХП, позволяя у всех больных выявить сегментарные или диффузные иррегулярные сужения ГПП (типичный признак этой формы ХП).

МРТ и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). В последние годы в связи с диагностическими возможностями более высокой чувствительностью и специфичностью, МРТ рассматривают в качестве альтернативной КТ методики при проведении дифференциальной диагностики ХП с раком



Умеренно расширенные боковые протоки

Дилатированный панкреатический проток

Рис. 18-6. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография при хроническом панкреатите. Признаки умеренно выраженного панкреатита. Главный панкреатический проток умеренно расширен практически на всём протяжении. Визуализируется дилатация боковых протоков.

ПЖ, при диагностике кист и псевдокист, врождённых аномалий развития ПЖ, включая *pancreas divisum*. Чувствительность МРТ в диагностике ХП — 92,2%, а специфичность — 97,1%.

МРХПГ способна во многих диагностических ситуациях заменить в качестве первичного метода диагностики прямые методы контрастирования (ЭРХПГ) с их высоким риском осложнений (рис. 18-7). МРХПГ, ввиду своей неинвазивности, может быть методом диагностического выбора, особенно при непереносимости пациентами йодсодержащих препаратов и при декомпенсированном состоянии больных.

Данные, получаемые при МРХПГ, существенно превышают информативность других неинвазивных методик, в том числе УЗИ, КТ и стандартной МРТ. При МРХПГ выполняются и стандартную МРТ брюшной полости, при которой можно определить состояние паренхимы ПЖ и соседних органов, что приобретает особое значение при подозрении на трансформацию ХП в рак. При типичной картине холедохолитиаза как причины тяжёлой атаки ХП, включающей желтуху, холангит, расширение холедоха по данным УЗИ, показаний к МРХПГ практически нет. Это объясняется тем, что в данном случае целесообразнее выполнять ЭРХПГ, обладающую помимо диагностической ценности и лечебными возможностями (ЭПСТ, литоэкстракция и т.д.) С другой стороны, когда диагностические признаки холедохолитиаза сомнительны (диаметр общего жёлчного протока менее 10 мм, быстрая редукция маркёров холестаза, отсутствие признаков холангита и анамнестических указаний на желчнокаменную болезнь) МРХПГ может быть предложена как процедура выбора для диагностического скрининга.



а



б

Рис. 18-7. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Холедохолитиаз, билиарнозависимый панкреатит.

а — пространственный реконструктивный образ билиарного тракта. Визуализированы конкременты общего жёлчного протока (искривлённая стрелка). Обращает внимание вовлечённость в процесс поджелудочной железы — можно думать о билиарнозависимом панкреатите, поскольку есть выраженная дилатация главного панкреатического протока (прямые стрелки); б — эндоскопическая ретроградная холангиография. Исследование проведено у того же пациента, которому была выполнена ранее МРХПГ. Визуализированы множественные конкременты дистального отдела холедоха (чёрные стрелки), выраженное расширение вне- и внутрипечёночных жёлчных протоков. Рисунок приведён с целью демонстрации высокой степени соответствия МРХПГ и ЭРХПГ.

Дуоденоскопия позволяет диагностировать патологию БДС; выявить заболевания желудка и ДПК, являющиеся возможной причиной развития ХП, выполнять селективный забор панкреатического сока для ферментного и морфологического исследования.

Метод манометрии сфинктера Одди весьма дорог и может быть выполнен только в специализированных медицинских центрах. Кроме того, высокая частота осложнений (преимущественно атака ХП или ОП) в 9–33% случаев также ограничивают широкое применение этого метода.

Рентгеновский метод. Обнаружение кальцификации ПЖ при обзорной рентгенографии органов брюшной полости считают наиболее достоверным рентгенологическим симптомом ХП, патогномоничным для этого заболевания (рис. 18-8). Кроме того, целесообразно провести рентгеноскопию органов грудной клетки, при которой иногда выявляют патогномоничные признаки осложнений тяжёлой атаки ХП — левосторонний (реже двусторонний) экссудативный плеврит или дисковидный ателектаз нижней доли левого лёгкого, ограничение подвижности диафрагмы.



Рис. 18-8. Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости. Кальцифицирующий панкреатит у больного гиперпаратиреозом. Множественные мелкие кальцификаты располагаются по ходу всей поджелудочной железы.

Критерии диагностики и диагностические алгоритмы

Для интерпретации данных, полученных при инструментальном и лабораторном обследовании, различными группами экспертов в разных странах предложены различные критерии диагностики.

Цюрихские диагностические критерии.

- **Определённый алкогольный ХП.** В дополнение к общему и алкогольному анамнезу (>80 г/сут), диагностическими считают один или более следующих критериев: кальцификация ПЖ; умеренные и выраженные изменения протоков ПЖ (кембриджские критерии); наличие экзокринной недостаточности, определяемое как присутствие стеатореи (>7 г жира в кале в сутки), прекращающейся, либо заметно уменьшающейся при приёме полиферментных препаратов; типичная гистологическая картина в ПЖ (при исследовании послеоперационного материала).
- **Вероятный алкогольный ХП.** В дополнение к общему и алкогольному анамнезу (>80 г/сут), диагноз ХП вероятен при наличии одного или более диагностических критериев: умеренные протоковые изменения (кембриджские критерии); рекуррентные или постоянные псевдокисты; патологический

секретинный тест; эндокринная недостаточность (в рамках нарушения толерантности к углеводам).

Диагностические критерии ХП Japan Pancreas Society.

- Определённый ХП. При клиническом подозрении на ХП (хронические рецидивирующие абдоминальные боли и признаки экзокринной и эндокринной недостаточности) диагноз может быть установлен при обнаружении одного или более следующих признаков:

- ✧ По данным УЗИ и КТ — интрапанкреатический калькулёз.
- ✧ По данным ЭРХПГ: участки расширения мелких панкреатических протоков по всей паренхиме ПЖ или неравномерное расширение ГПП и проксимальных протоков с полным или неполным нарушением оттока (конкременты, белковые пробки).
- ✧ По данным секретинного теста: патологически низкая концентрация бикарбонатов в сочетании со снижением продукции ферментов или уменьшением объёма секреции.
- ✧ Гистологическая картина: нерегулярный фиброз с разрушением и потерей экзокринной паренхимы в участках ткани.
- ✧ Дополнительные критерии: белковые пробки, панкреатические камни, расширение протоков, гиперплазия и метаплазия протокового эпителия и формирование кист.

- Вероятный ХП.

- ✧ По данным УЗИ: усиленный рисунок ХП, грубое несимметричное расширение панкреатических протоков, или деформация ПЖ с нечётким контуром; по данным КТ: деформация ПЖ с нечётким контуром.
- ✧ По данным ЭРХПГ: единичные неправильной формы участки дилатации ГПП; внутрипротоковые неконтрастирующиеся дефекты, похожие на неотвердевшие панкреатические камни или белковые пробки.
- ✧ По данным секретинного теста: патологическое снижение концентрации бикарбонатов или уменьшение продукции ферментов в сочетании с уменьшенным объёмом секреции.
- ✧ По данным беззондовых тестов: одновременные изменения РАВТ-теста и теста на фекальный химотрипсин, наблюдаемые в течение нескольких месяцев.
- ✧ Гистологическая картина: интралобулярный фиброз в сочетании с одним из следующих признаков: потеря экзокринной паренхимы; изолированные островки Лангерганса; псевдокисты.

Принимая во внимание мнение большинства экспертов о диагностической значимости морфологических и функциональных методов исследования при диагностике ХП, Европейская многоцентровая группа по изучению ПЖ предлагает следующий диагностический алгоритм (рис. 18-9). Предварительный диагноз ХП можно поставить на этапе опроса больного. В клинической практике диагноз основан на комбинации тестов. С учётом широкой распространённости и доступности, УЗИ рекомендуют как первую ступень диагностики и планирования адекватных диагностических процедур. При эластазном тесте в дополнение к УЗИ можно выявить нарушения экзокринной панкреатической функции. У многих пациентов прямую оценку панкреатической функции невозможно осуществлять длительное время, поэтому прямые тесты имеют в основном научное значение. Дальнейшее исследование можно не проводить, если получены клинические ультразвуковые признаки ХП у больного с чёткой клинической картиной заболевания. Если при диагностике возникают сомнения или если требуется получить детализированное представление, могут быть использованы ЭРХПГ, КТ, МРТ. Эти исследования занимают вторую ступень диагностического алгоритма. На ЭРХПГ можно получить детальную информацию о протоковой системе. КТ даёт информацию о жидкостных

образованиях (кисты, внепанкреатические аномалии). МРТ чувствительна для выявления ранних фибротических изменений, предшествующих кальцификатам и грубым морфологическим изменениям. Все технические исследования необходимы для проведения дифференциальной диагностики ХП и рака ПЖ. Эндо-УЗИ и ЭРХПГ, КТ и МРТ дополняют друг друга. Комбинация эндо-УЗИ, КТ и ЭРХПГ повышает чувствительность диагностики до 95–97%, специфичность — до 100%. При подозрении на рак ПЖ, туберкулёз, гидатидный эхинококкоз, аутоиммунный панкреатит, необходимо как можно более раннее проведение прицельной биопсии с последующим гистологическим или цитологическим исследованием. С учётом существенного числа осложнений при ЭРХПГ и высокой стоимости исследования, предлагают проводить ЭУС, позволяющую, кстати, выполнить биопсию ПЖ.

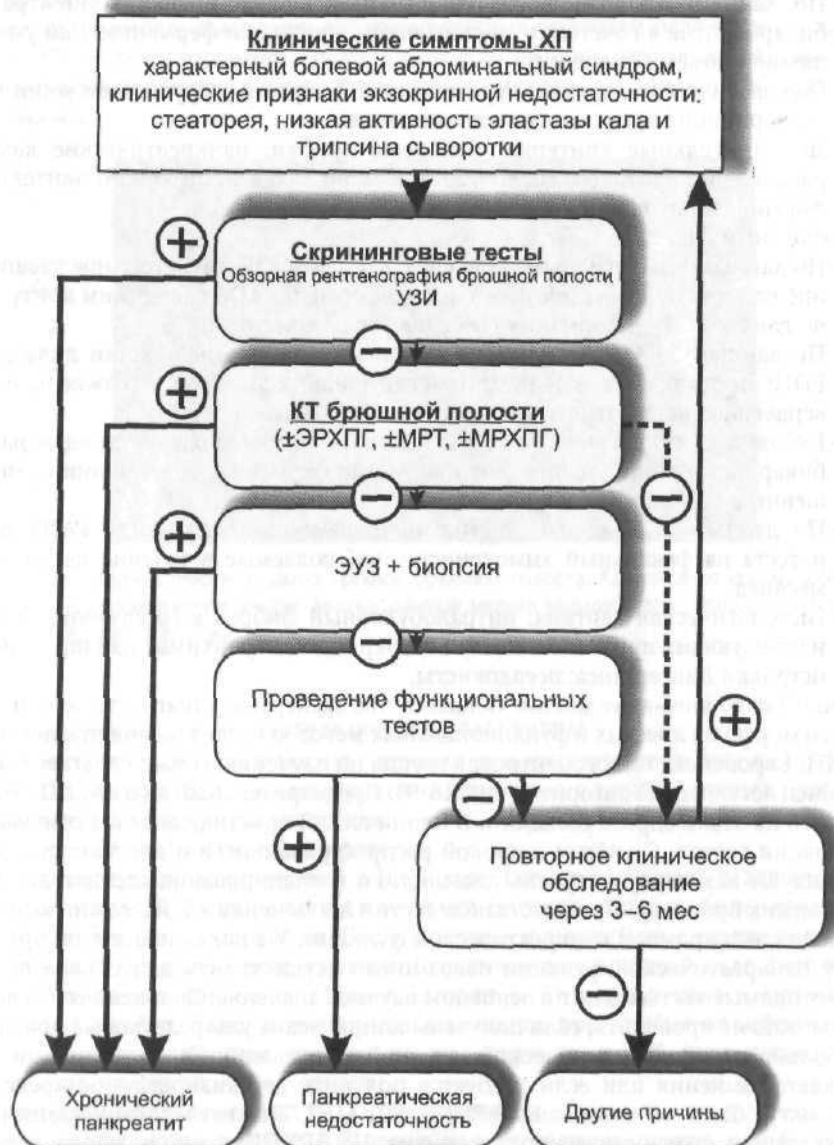


Рис. 18-9. Диагностический алгоритм при хроническом панкреатите.

Дифференциальная диагностика

В разделе, посвящённом диагностике ХП, описана роль различных методов исследования при проведении дифференциальной диагностики и других заболеваний. В целом при осуществлении диагностического поиска у больных с подозрением на ХП необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями.

- Билиарный сладж: часто проявляется атипичным болевым синдромом без чёткой локализации. Диагноз основывают на данных УЗИ и микроскопии жёлчи.
- Дискинезия желчевыводящих путей: часто проявляется атипичным болевым синдромом. Диагноз устанавливают при проведении УЗИ, сцинтиграфии жёлчных путей с ^{99}Tc -замещёнными имидодиуксусными кислотами, фракционного дуоденального зондирования.
- Патология пищевода: эзофагит, эрозивно-язвенные поражения, эзофагоспазм. Характерны болевые ощущения в эпигастральной области и за грудиной, с обширными зонами иррадиации. Диагноз ставят на основании ФЭГДС, манометрии пищевода, суточного мониторирования pH.
- Язвенная болезнь желудка и ДПК. Характерна боль в эпигастральной области, иррадиирующая, в ряде случаев, в левое подреберье, спину, проявления диспепсии, ослабляемые при приёме антисекреторных препаратов и антацидов. Необходимо проведение ФЭГДС.
- Заболевания печени: гепатит и опухоли печени. Характерна боль в правой подрёберной области, иррадиирующая в правый бок, спину и правую лопатку, тяжесть в левом подреберье за счёт спленомегалии. Постановке диагноза помогают определение в крови ферментов печени, маркёров острых гепатитов и визуализирующие исследования.
- Заболевания толстой кишки: синдром раздражённой толстой кишки, опухоли, язвенные и воспалительные поражения (особенно при вовлечении в патологический процесс печёночного изгиба толстой кишки). Болевой синдром не имеет характерных отличительных особенностей и часто обусловлен функциональными нарушениями толстой кишки. Облегчение симптоматики часто возникает после дефекации или отхождения газов. Отличить функциональные изменения от органических позволяет колоноскопия.
- Заболевания лёгких и плевры. Характерны проявления плеврита, часто связанные с кашлем и одышкой. Необходимо проведение рентгенологического исследования грудной клетки.
- Патология скелетных мышц. Возможна боль в левом верхнем квадранте живота, связанная с движениями или принятием определённого положения. Пальпация рёбер может быть болезненной; усиление боли также возможно при напряжении мышц передней брюшной стенки.
- Функциональные нарушения часто сопровождается длительная постоянная боль. Среди таких нарушений необходимо отметить синдром функциональной абдоминальной боли, депрессию, тревожные и другие нейropsychиатрические расстройства. Указанные состояния чаще встречаются у женщин и связаны с различными (в том числе хроническими) стрессовыми ситуациями.
- РПЖ, аномалии развития ПЖ, опухоль фатерова соска — принципы дифференциальной диагностики описаны выше.

Показания к консультации других специалистов

Больных с психовегетативными нарушениями следует направить на консультацию к психоневрологу (если отсутствует эффект от применения лёгких антидепрессантов).

Консультация хирурга на диагностическом этапе необходима при отсутствии чёткого анамнеза, типичных клинических проявлений, неоднозначных данных

лабораторно-инструментального обследования (УЗИ, сцинтиграфия, рентгенографические исследования) для исключения слабоманифестирующей хирургической патологии или при подозрении на развитие осложнений ХП, нарушения оттока желчи; дуоденальный стеноз; холангит, абсцессы ПЖ, парапанкреатит, «ферментативный холецистит», паранефрит, кисты и псевдокисты ПЖ; портальная гипертензия (подпечёночная форма).

Консультация эндокринолога показана больным ХП с развитием инкреторной недостаточности.

Пример формулировки диагноза

Основной диагноз: хронический алкогольный фиброзно-склеротический панкреатит, персистирующая болевая форма.

Осложнения: синдром панкреатогенной мальабсорбции, панкреатогенный сахарный диабет, латентное течение; псевдокиста головки поджелудочной железы; трофологическая недостаточность третьей степени по смешанному типу с преобладанием квашииоркора.

Основной диагноз: хронический идиопатический паренхиматозный панкреатит, редко рецидивирующая болевая форма с экзокринной панкреатической недостаточностью.

Осложнения: панкреатогенный сахарный диабет средней степени тяжести, инсулинопотребный, трофологическая недостаточность второй степени по типу маразм.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- Купирование боли.
- Коррекция эндокринной и экзокринной панкреатической недостаточности.
- Коррекция трофологического статуса.
- Улучшение качества жизни.
- Предупреждение осложнений.

Показания к госпитализации

- Рецидивирующий болевой абдоминальный синдром, не контролируемый в амбулаторных условиях.
- Нарастающая трофологическая недостаточность.
- Декомпенсация сахарного диабета.
- Появление признаков осложнённого течения: механическая желтуха, портальная гипертензия, длительное время персистирующая гиперамилаземия и др.

Немедикаментозное лечение

Диетотерапия. Основные принципы диетотерапии больных ХП в период обострения:

- ♦ голод и нутритивная поддержка в период выраженных клинических и метаболических признаков аутолитического процесса в ПЖ;
- ♦ переход к полноценному питанию по возможности в кратчайшие сроки, особенно относительно квоты белка;
- ♦ постепенное включение блюд и продуктов в пищевой рацион при расширении диеты;
- ♦ постепенное увеличение объёма вводимой пищи и калорийности рациона при расширении диеты;
- ♦ максимальное механическое и химическое щажение ПЖ и других органов проксимального отдела пищеварительного тракта.

Основной алгоритм диетотерапии при обострении ХП.

В первые 1–2 дня от начала обострения ХП назначают голод. При отсутствии рвоты и признаков гастро- и дуоденостаза разрешают только приём жидкости в количестве 1,0–1,5 л/сут (по 200 мл 5–6 раз). Назначают щелочную минеральную воду комнатной температуры без газа, отвар шиповника (1–2 стакана), некрепкий чай. На фоне проводимой терапии по мере улучшения общего состояния (обычно на 2–3-й день от начала обострения) можно приступить к осуществлению перерыва больного сначала на ограниченное, а затем и на полноценное пероральное питание. При этом остаются в силе основные принципы диетотерапии больных ХП — диета должна быть механически и химически щадящей, малокалорийной и содержащей физиологическую норму белка (с включением 30% белка животного происхождения). Так как жидкая пища и углеводы в наименьшей степени стимулируют панкреатическую и желудочную секрецию, пероральное питание начинают со слизистых супов, жидких протёртых молочных каш, овощных пюре и киселей из фруктового сока. При расширении диеты строго соблюдают принцип постепенности как в отношении увеличения объёма и калорийности рациона, так и в отношении включения в него отдельных блюд и пищевых продуктов. Всю пищу готовят в варёном виде, на пару, жидкой или полужидкой консистенции. Режим питания дробный (5–6 раз в сутки). Подобную диету больным необходимо назначать ещё 3–4 дня. Затем можно перевести больного на механически щадящий вариант диеты на 3–8 нед. А затем при стойкой ремиссии разрешить вариант диеты без обременения от механического раздражения.

Питание больных ХП в периоде ремиссии.

Основным средством стабилизации течения ХП в период ремиссии считают тщательное соблюдение диетического режима. Диета в стадии ремиссии должна содержать повышенное количество белка — 120–140 г/сут, 60% белка должно быть животного происхождения. Рекомендуют пониженное количество жиров (60–80 г/сут), причём количество жира должно быть равномерно распределено на все приёмы пищи в течение дня. Жиры в чистом виде из рациона исключают вовсе. В рацион следует включать около 350 г/сут углеводов, главным образом за счёт простых легкоусвояемых. Общая энергетическая ценность должна составлять 2500–2800 ккал/сут. Также ограничивают в рационе поваренную соль (до 6 г/сут).

Даже при значительном улучшении состояния здоровья и кажущемся благополучии не следует допускать резких нарушений ни со стороны качественного содержания диеты, ни со стороны режима питания. Диета больных в этом периоде включает в основном те же продукты, что и при обострении, только блюда могут быть менее щадящими: протёртые супы заменяют обычными вегетарианскими, каши могут быть более густыми, рассыпчатыми, включают макаронные изделия, растительную клетчатку в сыром виде (овощи и фрукты), могут включать мягкие неострые сыры, докторскую колбасу, отварное мясо кусками, печёную рыбу. Пищу готовят в протёртом виде, на пару или запекают в духовке. Режим питания дробный (5–6 раз в день), приёмы пищи рекомендуют делать небольшими по объёму порциями. Обязательное дополнение этому принципу — медленная еда и тщательное пережёвывание пищи. Температуру горячих блюд рекомендуют не выше 57–62 °С, холодных — не ниже 15–17 °С.

Показанием для нутритивной поддержки служит длительное воздержание от перорального питания (при обострении ХП), трофологическая недостаточность 2–3-й степени. Рекомендуют ежедневные внутривенные инфузии аминокислотных растворов в объёме до 1,0 л/сут; концентрированные растворы глюкозы* с инсулином и электролитами от 1,5 до 2,0 л/сут; жировые эмульсии от 0,5 до 1,0 л/сут или универсальные смеси для парентерального питания, содержащие все необходимые компоненты (олеклиномель и др.). Поскольку энтеральное зондовое питание более физиологично, в последнее время отдают предпочтение либо комбинированному

(энтеральному и парентеральному), либо исключительно энтеральному питанию. В случае выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ и наличии трофологической недостаточности при переходе на традиционную диету можно рекомендовать дополнительное к столу № 5п введение 2–3 приёмов в сутки различных смесей для энтерального питания, в том числе и негидролизированных.

Физиотерапия. При неполной ремиссии, характеризующейся наличием болевого абдоминального синдрома, гипермоторной дискинезией кишечника, синдромом мальабсорбции, кроме систематического лечения и диеты, обосновано назначение ряда физиотерапевтических процедур: электрофорез апропина по 5 тысяч единиц; воздействие ультразвука в импульсном режиме; магнитотерапия; лазеротерапия; парафино-озокеритовые аппликации 50 °С; соллюкс, интравуш, световая ванна на область надчревя; сульфидные ванны; лечебная гимнастика по специальному комплексу ежедневно.

Медикаментозное лечение

Главные задачи консервативной терапии ХП — уменьшение или купирование болевого абдоминального синдрома и предотвращение или компенсация функциональной панкреатической недостаточности. Основные принципы консервативного лечения ХП следующие:

- ♦ снятие боли;
- ♦ создание функционального покоя ПЖ;
- ♦ уменьшение её секреторной активности;
- ♦ коррекция экскреторной (пищеварительной) недостаточности;
- ♦ коррекция углеводного обмена;
- ♦ коррекция синдромов нарушенного пищеварения и всасывания;
- ♦ купирование боли.

В комплексной терапии болевого абдоминального синдрома у больных ХП необходимо строжайшее соблюдение диеты, исключение алкоголя и табакокурения. В первую очередь назначают препараты анальгезирующего действия и спазмолитики: 50% раствор анальгина* и 2% раствор папаверина по 2 мл или 5 мл баралгина* внутримышечно в сочетании с антигистаминными препаратами. При возможности перорального питания больного, анальгетик первого выбора — парацетамол, который необходимо принимать до еды для предотвращения постпрандиального усиления боли. Максимальная суточная доза 2000 мг, эффективная разовая доза 500 мг. Следует помнить, что именно парацетамол наиболее гепатотоксичен из всей группы ненаркотических анальгетиков, что может ограничивать его применение у больных с сопутствующими поражениями печени, в первую очередь алкогольными.

Дозы анальгетиков подбирают индивидуально, причём следует использовать самую низкую эффективную дозу. При неэффективности ненаркотических анальгетиков возможно их применение в максимально допустимых суточных терапевтических дозах, комбинированное их назначение (например, парацетамол и трамадол), изменение режима приёма и пути введения или попытка замены препарата на другой препарат этой группы. Другой путь повышения эффективности обезболивающей терапии — дополнительное включение в схему психотропных препаратов (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы), оказывающих как прямое анальгезирующее, так и потенцирующее действие в отношении ненаркотических анальгетиков. Можно использовать сульпирид в дозе 100–300 мг/сут (препарат назначают в первой половине дня), amitриптилин (10–75 мг/сут) дробно в течение суток, дневные транквилизаторы (медазепам). Выбор психотропного препарата, длительность применения, суточные дозы целесообразно согласовать с психоневрологом ввиду особенностей психовегетативного статуса каждого больного.

В случаях резистентности к ненаркотическим анальгетикам могут быть применены опиаты и их синтетические аналоги.

Хороший эффект, особенно при сопутствующей дискинезии жёлчевыводящих путей, ДПК даёт применение селективного миотропного спазмолитика мебеверина (оспаталин*) в дозе 200 мг 2 раза в день (утром и вечером) внутрь в течение двух недель и более.

Внутрикишечное введение трипсина или химотрипсина по механизму обратной связи ингибирует секрецию ферментов ПЖ, уменьшает её секреторное напряжение, что способствует снижению болевого абдоминального синдрома. Эти факты позволили ещё в начале 80-х годов обосновать применение полиферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения боли при ХП посредством дуоденопанкреатического механизма обратной связи.

Панзинорм форте-Н — препарат поджелудочной железы свиньи с высокой ферментной активностью. Компенсирует недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Входящие в его состав ферменты липаза, амилаза, протеаза облегчают переваривание жиров, углеводов, белков, способствуя их более полному всасыванию в тонкой кишке.

Показания к применению: недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Хронические воспалительно-дистрофические заболевания органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушениями переваривания пищи, метеоризмом, диареей. Для улучшения переваривания пищи у пациентов с нормальной функцией ЖКТ в случае погрешностей в питании. Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости.

Способ применения и дозы: по 1 таблетке во время еды. Таблетки следует принимать не разжёвывая с достаточным количеством жидкости. Продолжительность лечения может варьировать от однократного приёма или нескольких дней до нескольких месяцев или лет.

В настоящее время эффективная терапия ХП стала возможной за счёт назначения больным ХП с выраженным болевым синдромом микрокапсулированных ферментных средств, покрытых кишечнорастворимой оболочкой и содержащих достаточные дозы ферментов, способных не только корректировать нарушенное пищеварение, но и эффективно купировать боль. К таким лекарственным ферментным средствам относят ферментный препарат последнего поколения панкреатин (креон 25 000*), содержащий не только достаточный объём фермента липазы, расщепляющий жиры и помогающий сниженному пищеварению у больных с ХП, но и содержащий протеазы (1 000 ЕД) в количестве достаточном для коррекции болевого синдрома. Следует помнить, что назначать препарат для купирования болевого синдрома следует таким образом, чтобы часть дозы лекарственного средства больной принимал до еды. Именно эта часть препарата и вызывает нежелательный интенсивный выброс холецистокинин рилизинг-фактора, приводящий к появлению боли.

Октреотид — синтетический аналог природного гормона соматостатина, эффекты которого — ингибирование желудочной и панкреатической секреции, цитопротективное действие и благоприятное влияние на ретикулоэндотелиальную систему, что может быть полезно в лечении ХП. Клинические исследования показали, что соматостатин имеет антиноцицептивную активность у человека. Несмотря на оптимистичные результаты исследований применения пролонгированного синтетического аналога октреотида в суточной дозе 100–600 мг у больных болевыми формами ХП, перспективность подобных исследований ограничена существенным увеличением побочных эффектов препарата при длительном его использовании.

При длительном лечении октреотидом усугубляется мальдигестия за счёт резкого снижения выделения ферментов ПЖ в ДПК, возможно развитие пареза кишечника и ухудшение кровоснабжения в ПЖ. Особенно осторожно применяют октреотид при желчнокаменной болезни из-за увеличения вероятности камнеобразования при создающейся на фоне лечения гипотонии жёлчного пузыря.

Уменьшение протокового и тканевого давления и, таким образом, болевых ощущений можно достичь как прямым подавлением панкреатической секреции, так и опосредованно, через ингибирование синтеза соляной кислоты, которое приводило бы к уменьшению образования секретина и в определённой мере ХЦК. В силу особенностей механизма действия наиболее эффективными следует признать ИПП, особенно последнего поколения — рабепразола.

При отработке тактики лечения болевого абдоминального синдрома у больных ХП необходимо учитывать наличие нарушений моторики жёлчного пузыря, модификация которой обеспечит нормальный пассаж секрета ПЖ. Отток жёлчи и панкреатического секрета может быть затруднён вследствие воспаления БДС, что требует назначения антибактериальной терапии (полусинтетических пенициллинов, препаратов тетрациклинового ряда, цефалоспоринов, макролидов, выделяемых в достаточных концентрациях с жёлчью).

При гипомоторных нарушениях ДПК и желчевыводящих путей применяют прокинетики — сульпирид (50–100 мг 2 раза в день), домперидон (10 мг 3–4 раза в день).

Для лечения хронического болевого абдоминального синдрома у больных ХП в последние годы всё чаще применяют малоинвазивные и эндоскопические методики (см. ниже).

Только если все возможные консервативные методики, применённые для купирования боли, исчерпаны, включая малоинвазивные вмешательства, следует рассмотреть возможности хирургического лечения. Вариант оперативного пособия выбирают в зависимости от этиологии панкреатита, клинико-инструментальной картины заболевания и предполагаемого механизма боли, о чём более подробно сказано ниже.

Консервативная терапия отёчной формы хронического панкреатита. Больных с отёчным (интерстициальным) панкреатитом следует лечить в хирургическом отделении, однако в клинической практике бывает трудно выявить отёчные изменения ПЖ, особенно при отсутствии панкреатической гиперферментемии и больные нередко оказываются в терапевтических и гастроэнтерологических отделениях стационаров. Поэтому всем больным ХП с малейшим подозрением на развитие отёчно-интерстициальных изменений ПЖ показана базисная терапия (см. лечение ОП).

Заместительная полиферментная терапия. Показания для проведения заместительной ферментной терапии при ХП с внешнесекреторной недостаточностью:

- ♦ стеаторея при условии потери с калом более 15 г жира в сутки;
- ♦ прогрессирующая трофологическая недостаточность;
- ♦ стойкий диарейный синдром и диспепсические жалобы.

Наиболее универсальными средствами, нормализующими пищеварение при синдромах мальдигестии и мальабсорбции, считают препараты панкреатина, не оказывающие влияния на функцию желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника. Эти ферменты обеспечивают достаточный спектр пищеварительной активности и способствуют купированию таких клинических признаков, как тошнота, урчание в животе, метеоризм, стеато-, креато- и амилорея.

Комбинированные препараты наряду с панкреатином содержат жёлчные кислоты, гемицеллюлазу, симетикон, растительные желчегонные (куркума) и др. Ферментные препараты, содержащие жёлчные кислоты, противопоказаны боль-

ным с отёчными и болевыми формами ХП, поскольку они увеличивают секрецию ПЖ, стимулируют перистальтику кишечника и моторику жёлчного пузыря, увеличивают внутрикишечное осмотическое давление и, следовательно, болевой абдоминальный синдром.

Применение желчосодержащих препаратов показано и эффективно только при гипомоторной дискинезии жёлчного пузыря, симптомах диспепсии при переедании, при снижении концентрации жёлчных кислот в ДПК.

Основная цель заместительной терапии панкреатическими ферментами заключается в обеспечении достаточной активности липазы в ДПК. Поскольку воздействие соляной кислоты на панкреатические ферменты приводит к разрушению до 90% их количества, путём преодоления кислотного желудочного барьера было осуществлено создание галенических форм полиферментных препаратов в кислотоустойчивой оболочке, поскольку использование препарата, имеющего такую оболочку, увеличивает всасывание жиров в среднем на 20% по сравнению с сопоставимой дозой обычного панкреатина.

Большинство ферментных препаратов выпускают в виде драже или таблеток в кишечнорастворимых оболочках, что защищает ферменты от высвобождения в желудке и разрушения соляной кислотой желудочного сока. Размер большинства таблеток или драже составляет 5 мм и более. Тем не менее известно, что из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твёрдые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм при оптимальном размере 1,4 мм. Более крупные частицы, в частности, ферментные препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус отсутствует в ДПК. В результате препараты не смешиваются с пищей и недостаточно активно участвуют в процессах пищеварения. Если таблетка или драже длительное время находятся в желудке, энтеросолюбильная оболочка разрушается, а находящиеся внутри ферменты инактивируются.

Для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания ферментов с пищевым химусом, предотвращения внутрижелудочной инактивации и адекватного пассажа из желудка в ДПК были созданы ферментные препараты панкреатина нового поколения в виде микросфер (креон*), диаметр которых не превышает 2 мм. Препарат покрыт энтеросолюбильной оболочкой и заключён в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микросферы или микропланкетки смешиваются с пищей и постепенно поступают в ДПК. При pH дуоденального содержимого выше 5,5 оболочки растворяются, и ферменты начинают действовать на большой поверхности. При этом практически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, при которых панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка.

Поскольку максимальное физиологическое постпрандиальное поступление панкреатической липазы составляет приблизительно 140 000 ЕД/ч в течение 4 ч после еды, а мальабсорбция не развивается, если в ДПК попадает более 5% от нормальной максимальной продукции фермента, то для коррекции стеатореи необходимо обеспечить поступление около 28 000 ЕД липазы в течение 4 ч постпрандиального периода. Соответственно, для коррекции стеатореи необходимо использовать препараты только с высоким содержанием липазы. Очевидно, что применение энтеросолюбильных таблетированных полиферментных препаратов панкреатина, особенно в традиционных дозах, для лечения экзокринной недостаточности ПЖ практически бесполезно. При умеренно выраженной экзокринной недостаточности (эластазный тест — 100–199 мкг/г) рекомендуемая суточная доза панкреатина составляет 100 000 ЕД FIP (по 2 капсулы 5 раз в день), при выраженной экзокринной недостаточности (эластазный тест менее 100 мкг/г) — минимальная рекомендуемая доза — 150 000 ЕД FIP (по 1 капсуле 6 раз в день). Несмотря на правильный

выбор ферментного препарата для заместительной терапии и его стартовой дозы, последнюю нередко приходится корректировать, как ввиду её возможной неэффективности, так и при её эффективности — с целью уменьшения суточной дозы для более экономичной терапии.

Побочные эффекты полиферментной терапии возникают нечасто и обычно не носят тяжёлого характера.

Лечение внешнесекреторной недостаточности ПЖ носит комплексный характер и включает специфическую нутритивную коррекцию, этиотропную и заместительную терапию экзокринной недостаточности, а также симптоматические средства.

Этиотропная терапия ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ имеет значение только при некоторых этиологических формах ХП. Это обусловлено тем, что при развитии панкреатической недостаточности происходит потеря до 90% функционирующей экзокринной паренхимы ПЖ и этиотропная терапия направлена преимущественно на предотвращение прогрессирования заболевания с максимальным сохранением оставшейся функциональной паренхимы, особенно эндокринного аппарата ПЖ. Классический пример этиотропного подхода к терапии — исключение приёма алкоголя у больных алкогольным ХП. Возможно проведение оперативного лечения при обструктивном ХП. В отношении прочих причин развития ХП этиотропная терапия не разработана, либо не эффективна на данной стадии заболевания.

Нутритивная поддержка складывается из рекомендаций общего характера: исключение алкоголя и табакокурения вне зависимости от этиологии заболевания, включение большого количества белка в рацион (до 150 г/сут), снижение на 50% от нормы содержания в пище жиров. Рекомендуют преимущественно среднецепочечные триглицериды, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, которые легче перевариваются панкреатической липазой и всасываются без образования мицелл. Пищевой рацион обогащают витаминами, в первую очередь жирорастворимыми. Рекомендуют принимать витаминно-минеральные комплексы, содержащие высокие дозы витаминов и микроэлементов с дополнительным применением антиоксидантных комплексов.

У больных с развитием трофологической недостаточности в зависимости от тяжести состояния назначается парентеральное, энтеральное, либо комбинированное питание.

У части больных с синдромом внешнесекреторной недостаточности ПЖ ускорен транзит содержимого по кишечнику, что требует назначения препаратов, ослабляющих кишечную перистальтику (лоперамид). С симптоматическими целями могут применяться короткие курсы вяжущих и обволакивающих средств. Следует помнить, что моторика кишечника очень часто нарушена у больных сахарным диабетом и у пациентов, перенёсших ваготомию (частые ситуации у пациентов с ХП), часто также отмечают синдром избыточного бактериального роста. Эти факторы снижают эффективность заместительной полиферментной терапии. Поэтому для наиболее адекватной терапии экзокринной недостаточности необходимо обязательное включение в состав лечебного комплекса препаратов, устраняющих нарушения микробиоценоза кишечника (про-, пре-, сим- и синбиотики). Предпочтение следует отдавать препаратам с пребиотическими свойствами, стимулирующим, в отличие от пробиотиков, рост собственной микрофлоры, что не вызывает лишней антигенной нагрузки на организм, а следовательно, не увеличивает риск присоединения аллергической энтеропатии.

У больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ тяжёлой степени, резистентных к терапии панкреатином в высоких дозах, достаточно эффективным оказался современный ИПП рабепразол. Применение ИПП у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью на фоне нормо- и гиперацидности достоверно повышает эффективность заместительной полиферментной терапии; использова-

ние рабепразола (париета*) у больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ на фоне ХП безопасно и высокоэффективно, что позволяет рекомендовать рабепразол в суточной дозе 10 мг для включения в схему комплексного лечения больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью.

Хирургическое лечение

Малоинвазивные методики и эндоскопическое лечение. В настоящее время эндоскопическое лечение играет одну из ведущих ролей в лечении панкреатитов, обладая широким кругом возможностей для лечебного воздействия — ЭПСТ, дилатация стриктур и эндопротезирование протоков, литотрипсия и литоэкстракция конкрементов терминального отдела общего жёлчного протока и ГПП. Перечисленные методы позволяют получить хорошие клинические результаты, сравнимые с таковыми при проведении инвазивных оперативных вмешательств.

При установлении билиарной этиологии панкреатита (камни внепечёночных жёлчных протоков, стеноз БДС и терминального отдела холедоха) больному показано выполнение ЭПСТ. Канюляционный способ успешен у 75–95% пациентов. При неудачных канюляциях ампулы ЭПСТ может быть выполнена неканюляционным способом (предрассечение).

ЭПСТ с установкой билиарного стента ($\pm$ назобилиарное дренирование) для профилактики и лечения холангита у больных билиарнозависимым ХП на фоне холедохолитиаза весьма эффективна и может быть альтернативой объёмной полостной операции. Однако на фоне гнойного холангита часто возникает обтурация эндопротеза, что несколько увеличивает процент неудачных вмешательств. С другой стороны, если на фоне неадекватного билиарного дренирования и механической желтухи общее состояние больного позволяет выполнить повторное вмешательство, то замена стентов взамен «засорившихся» будет методикой выбора ввиду меньшей инвазивности по сравнению с оперативным лечением, в частности с наложением билиодигестивного анастомоза.

Также показанием к эндоскопическому лечению считают не только стеноз БДС, но и резистентную к консервативной терапии его дисфункцию.

Считают, что ЭПСТ уменьшает выраженность болевого абдоминального синдрома и повышает качество жизни больных ХП на фоне дисфункции сфинктера Одди. Возможно проведение эндоскопической инъекции ботулинического токсина (100 ЕД) в зону БДС у больных с рецидивирующим панкреатитом, обусловленным дисфункцией сфинктера Одди.

Важное преимущество ЭПСТ над хирургическими методиками при обструктивных формах панкреатитов — это возможность более раннего применения ЭПСТ, когда ещё нет прямых показаний к оперативному лечению, но исчерпаны возможности консервативных мероприятий. Достаточно важным следует считать и то, что применённое на первом этапе эндоскопическое лечение, в случае его неэффективности, оставляет возможность проведения хирургического вмешательства.

При невозможности эндоскопической коррекции непроходимости терминального отдела общего жёлчного протока, наличии жёлчной гипертензии, увеличенного и напряжённого жёлчного пузыря показано выполнение чреспечёночной микрохолецистостомы под контролем УЗИ или лапароскопии. Наложение холецистостомы под УЗ-контролем менее травматично, так как не требует наложения пневмоперитонеума. В последние годы появились свидетельства эффективности эндоскопической резекции БДС (ампулэктомии) в качестве альтернативы объёмным хирургическим вмешательствам при мягкотканых образованиях БДС, которые считают одной из возможных причин ХП.

Эндоскопическое лечение показано при развитии стриктуры и конкрементах ГПП. При стриктурах, вызванных воспалительными и рубцовыми изменениями ткани ПЖ, производят стентирование сроком от 2 до 6 мес, в случае невозможнос-

ти установления стента сразу проводят баллонную дилатацию стриктуры с последующим установлением саморасширяющегося протеза. В целом технический успех в ряде проведённых исследований составил от 82 до 100%, а клиническое улучшение в виде уменьшения или купирования болевого абдоминального синдрома было достигнуто в 55–100% случаев в сроки от 8 до 39 мес. Одним из осложнений стентирования ГПП может быть окклюзия стентов, возникающая у 50% больных в сроки до 8 нед после их установления. При конкрементах ГПП проводят ЭПСТ с возможной попыткой литоэкстракции. Имеется значительный диапазон данных об успешном удалении панкреатических конкрементов после ЭПСТ — от 27 до 100%. Нередко для предварительной фрагментации камней применяют экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию конкрементов ГПП с клиническим улучшением у 50–80% пациентов болевыми формами ХП.

Пункцию и дренирование с лечебной целью псевдокист, непосредственно прилегающих к желудку или ДПК производят с помощью эндоскопа, визуально в зоне выпячивания стенки желудка или ДПК. Использование эндоскопического ультразвукового исследования при проведении цистогастротомии позволяет определить оптимальную зону для пункции, повышая эффективность вмешательства и уменьшая риск возможных осложнений, в частности кровотечения и перфорации. Разработан комплексный подход к лечению панкреатогенных псевдокист, включающий трансабдоминальное УЗИ с чрескожной пункцией псевдокисты, аспирацию 10–20 мл жидкости для биохимических и цитологических исследований, введения в кисту 10–15 мл контрастного вещества под рентгеновским контролем. В дальнейшем может быть использована эндоскопическая пункция кист диатермической иглой (только в случае их расположения в пределах 1–4 см от стенки желудка или ДПК) для назокистозного или внутреннего дренирования.

Малоинвазивные методики для купирования боли в настоящее время у больных болевыми формами ХП применяют нечасто ввиду кратковременности их анальгезирующего действия и необходимости частых повторных манипуляций. Однако простота выполнения блокады, доступность для любого медицинского учреждения, особенно при отсутствии современных методик и анальгетиков, до сих пор оставляют панкреатодуоденальные блокады в арсенале практических врачей.

Появление методики нейролизиса чревного сплетения с использованием ЭУС повысило эффективность вмешательства ввиду большой точности определения зоны введения спирта. В целом блокада чревного сплетения под контролем ЭУС — относительно легко выполняемая и безопасная процедура, сопровождаемая эффективным, но кратковременным облегчением боли. Торакоскопическая спланхнотомия — одна из достаточно новых малоинвазивных методик, заключающаяся в разделении большого и малого внутренностных симпатических афферентных нервов, участвующих в передаче болевых афферентных импульсов. Методика оказалась эффективной при купировании выраженного болевого абдоминального синдрома у больных ХП. Лучшие результаты замечены при двусторонней торакоскопической спланхнотомии по сравнению с односторонней.

Оперативное лечение. Показания к хирургическому лечению ХП:

- ♦ боль, не купируемая другими способами;
- ♦ кисты и абсцессы ПЖ, стриктуры или обструкция жёлчных протоков, не разрешаемые эндоскопически, стеноз двенадцатиперстной кишки, окклюзия селезёночной вены и кровотечение из варикозно расширенных вен, свищи ПЖ с развитием асцита или плеврального выпота;
- ♦ подозрение в развитии рака ПЖ, не подтверждённое гистологически (цитологически).

Оперативное лечение с целью уменьшения или купирования болевого абдоминального синдрома требует тщательнейшего обследования в предоперационном периоде для оценки состояния протоковой системы ПЖ и степени функциональ-

ных нарушений ПЖ (эндо- и экзокринная недостаточность ПЖ) и решения вопроса о целесообразности данного лечения. Только комбинированное применение ЭРХПГ, КТ и МРТ обеспечивает получение необходимой информации для предоперационной оценки ПЖ, позволяя установить расположение протоков и степень их обструкции, наличие сообщающихся или несоединяющихся с ними псевдокист, перипанкреатического фиброза.

Панкреатогастростомия у больных с кистами ПЖ, панкреатической гипертензией, дилатацией висцерального протока и стойким высокоинтенсивным болевым абдоминальным синдромом приводит к купированию или уменьшению боли у 83% пациентов. Важными моментами считают отсутствие в послеоперационном периоде симптомов мальдигестии, достоверных изменений желудочного pH. Наилучший эффект в отношении болевого абдоминального синдрома достигают, если псевдокиста сообщается с крупным протоком ПЖ и наличием панкреатической гипертензии. Дистальная резекция ПЖ с панкреатоюеностомией эффективна в 70–80% случаев в отношении купирования или уменьшения болевого абдоминального синдрома у больных ХП. Данную модификацию панкреатоюеностомии целесообразно применять у пациентов с дилатацией протоковой системы ПЖ и наличием кист и псевдокист, особенно локализованных в хвосте ПЖ. Считают, что данная модификация оперативного пособия наиболее безопасна и эффективна, поскольку частота её осложнений не превышает 5%, интра- и послеоперационная летальность составляет менее 2% при эффективности в купировании или уменьшении боли в 80–90% случаев.

Дистальная резекция ПЖ может быть рекомендована при болевых формах ХП без признаков протоковой гипертензии, эффект наблюдается в 50% случаев. Субтотальная панкреатэктомия или панкреатодуоденальная резекция — чрезвычайно травматичные операции, объём которых помимо резекции ПЖ включает резекцию желудка, дуоденэктомию, холецистэктомию, а в ряде случаев и спленэктомию. Главный недостаток методики — существенное усугубление инкреторной и внешнесекреторной недостаточности ПЖ за счёт удаления существенной части паренхимы ПЖ. В последнее время предложена модификация без резекции желудка с сохранением пилорического отдела желудка и, соответственно, с меньшим числом потенциальных осложнений и перспективно лучшим прогнозом в отношении состояния, близкого к физиологическим процессам пищеварения в верхнем отделе пищеварительного тракта, а также методика, позволяющая сохранить все экстрапанкреатические органы, подлежащие удалению, включая ДПК. Частота послеоперационных осложнений обеих модифицированных методик — 15 и 20% соответственно, при отсутствии случаев послеоперационной летальности.

В 1987 г. C.F. Frey и G.J. Smith предложили новую оперативную методику для лечения болевой формы ХП, включавшую резекцию головки ПЖ в комбинации с продольной панкреатоюеностомией. В 22% случаев отмечены послеоперационные осложнения, однако летальных случаев не было. Уменьшение или купирование боли достигнуто у 87% пациентов; в 20% случаев отмечено развитие послеоперационного сахарного диабета, у 11% больных отмечено прогрессирование имевшегося до операции сахарного диабета.

Этиотропным подходом к лечению билиарнозависимого ХП на фоне желчнокаменной болезни считают только холецистэктомию (лапароскопическую или открытым доступом). Несмотря на то, что в подавляющем большинстве случаев холедохолитиаза эффективно используют ЭПСТ или эндобилиарную дилатацию БДС с низведением конкrementов в ДПК, встречаются случаи, когда необходимо оперативное лечение эндоскопически неудаляемых конкrementов терминального отдела холедоха и БДС, вызывающих повторные атаки панкреатита. Возможно применение трансдуоденальной папиллохоледохопластики, однако метод чрезвычайно травматичен, характерно тяжёлое течение раннего послеоперационного

периода и частые неудовлетворительные отдалённые результаты. В связи с этим, указанную операцию в настоящее время чаще используют как вынужденную меру при неудаляемых крупных конкрементах БДС, выявленных интраоперационно. Следует отметить, что иногда на фоне холедохолитиаза возникает необходимость наложения билиодигестивного анастомоза (при ширине холедоха свыше 15 мм). В этом случае предпочтение следует отдавать тем видам соустьев, методиками наложения которых лучше владеет оперирующий хирург.

Примерные сроки нетрудоспособности

Обострение ХП обуславливает временное освобождение больных от работы на различные сроки, которые зависят от выраженности клинической симптоматики, тяжести заболевания, изменений других органов и систем, своевременного проведения лечебных и организационных мероприятий, возрастных особенностей, а также видов и условий труда больного.

При лёгком течении, когда болевой и диспептический синдромы выражены умеренно, определяют небольшой лейкоцитоз, кратковременную гиперферментемию и гиперферментурию, при своевременной госпитализации и комплексной консервативной терапии трудоспособность восстанавливается довольно быстро. Временная её утрата составляет не менее 10–14 дней.

В случае благоприятного исхода при осложнённом течении (образование свищей, кист и пр.) процесс реконвалесценции продолжается длительное время, в связи с чем временная нетрудоспособность составляет 1,5–2 мес и более.

Критерии выписки больных, перенёсших обострение ХП, на работу: нормализация температуры тела, активности ферментов и числа лейкоцитов в периферической крови, резкое уменьшение или исчезновение болевого синдрома, интоксикации и астенизации, а также отсутствие производственных факторов, отрицательно влияющих на состояние здоровья.

Таким образом, решение о состоянии трудоспособности больных и эффективности трудового устройства зависит от правильно построенного диагноза. Для правильной оценки трудоспособности больных и определения показаний к рациональному трудоустройству необходимо обязательно учитывать поражение других органов пищеварения, на фоне которых протекает ХП, частоту, тяжесть, длительность обострения, выраженность болевого синдрома в период обострения и ремиссии, функциональное состояние ПЖ, степень нарушения питания, характер работы и условия труда. Немаловажное значение имеют также личностные особенности больного, его эмоционально-волевая установка на продолжение трудовой деятельности, сопутствующие заболевания.

При лёгком течении ХП у большинства больных сохраняется профессиональная трудоспособность. Тем не менее этой категории больных противопоказаны трудовые процессы, которые требуют тяжёлого физического напряжения и связаны с сотрясением, длительным вынужденным положением тела.

В отдельных случаях, когда рациональное трудовое устройство больных ХП сопровождается значительным снижением профессиональной трудоспособности, устанавливают III группу инвалидности.

При ХП средней тяжести обострения возникают до 3–5 раз в год. Продолжительность временной нетрудоспособности в таком случае составляет не менее 30–40 дней. Это обусловлено медленным обратным развитием патологического процесса и замедленной компенсацией функциональной недостаточности ПЖ, что связано не только с тяжестью морфологических изменений её ткани, но и с функциональными расстройствами других органов пищеварения (например, реактивный гепатит).

В период ремиссии у данной категории, несмотря на длительное стационарное лечение, чаще сохраняется стойкий болевой синдром, внешнесекреторная, а в

ряде случаев и инкреторная недостаточность ПЖ. Нередко существенную роль в развитии синдрома трофологической недостаточности играют пограничные расстройства психики больных, длительно страдающих ХП. Эти нарушения у ряда пациентов считают основанием для перевода на более лёгкие работы, что значительно изменяет условия труда. Если это связано со снижением квалификации или сокращением объёма работы, то им устанавливают III группу инвалидности.

При тяжёлой форме ХП больным устанавливают вторую, а иногда первую группу инвалидности (при необходимости постоянного постороннего ухода).

Для данной категории пациентов характерно прогрессирующее течение, частые (6–7 раз в году и более), длительные и резко выраженные обострения, нарушения внешнесекреторной функции ПЖ и тяжёлая инкреторная недостаточность, развитие механической желтухи, наличие упорных поносов с выраженной трофологической недостаточностью, сроки временной нетрудоспособности могут составлять 2,5–3 мес и более. В период относительной ремиссии внешнесекреторная и инкреторная недостаточность ПЖ, болевой синдром и другие функциональные нарушения остаются резко выраженными, поэтому любая профессиональная деятельность становится недоступной для больных (или противопоказанной).

Больные, перенёвшие резекцию ПЖ, как правило, являются инвалидами второй или первой группы, в связи с тяжёлыми нарушениями пищеварения и углеводного обмена.

Дальнейшее ведение

Поддерживающее лечение ХП включает комплексную реабилитацию больных после перенесённого обострения ХП, хирургического лечения по поводу ОП и ХП и их осложнений, включающую амбулаторное и санаторно-курортное лечение, фитотерапию, включая все методы противорецидивного лечения, длящиеся в ряде случаев всю оставшуюся жизнь.

Больным ХП в период ремиссии при отсутствии панкреатической гиперферментемии можно назначать различные методы санаторно-курортного и физиотерапевтического лечения.

Необходимо строго индивидуальное проведение лечебных мероприятий на курорте с соблюдением периода адаптации, назначения приёма минеральных вод, начиная с небольших доз, исключение тепловых процедур у больных с глубокими структурными изменениями ПЖ и выраженными функциональными нарушениями. Основными лечебными средствами на курорте, как правило, должны быть естественные факторы. Медикаментозные средства в лечении больных ХП на санаторно-курортном этапе играют вспомогательную роль за исключением случаев, когда назначение это обязательное продолжение лечения, начатого в стационаре или поликлинике.

Ведущий лечебный фактор на курорте — внутренний приём минеральной воды. Положительное влияние на ПЖ оказывает питьевое лечение маломинерализованными и средней минерализации водами, содержащими гидрокарбонаты, сульфатный ион, двухвалентную серу, кальций, цинк — «Славяновская», «Смирновская», «Ессентуки № 4». Питьевое лечение минеральными водами действует как тренирующая и адаптационная терапия на ПЖ. Минеральные воды способствуют уменьшению застойных явлений в желчных протоках и ПЖ, обеспечивают противоспазматическое действие за счёт постоянного оттока секретов, удаления слизи. Имеет значение ощелачивающее действие этих минеральных вод на ДПК, нормализация моторных нарушений, усиление эвакуации желудочного содержимого.

В стадию ремиссии ХП широко используют минеральные воды наружно: углекисло-сероводородные, соляно-щелочные, углекисло-радоновые, сульфидные ванны, а также хвойные, йодобромные, жемчужные.

Грязелечение показано больным ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, а также с наличием сопутствующих заболеваний органов пищеварения.

Грязелечение способствует улучшению кровоснабжения, оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие. Переносимость грязевых процедур значительно улучшается при чередовании с минеральными ваннами. Более лёгкая переносимость грязелечения даёт возможность с успехом применять его у больных с болевым синдромом и выраженным астеническим синдромом, наличием сопутствующих заболеваний, наличие которых считают противопоказанием для проведения аппликационного грязелечения. У больных ХП в более поздние сроки после обострения заболевания (через 5–6 мес) доказана целесообразность дополнительного включения в комплексную терапию торфяных аппликаций.

Важное звено в системе этапного лечения — диспансеризация больных ХП, способствующая значительному повышению эффективности лечения. Целесообразность диспансеризации больных ХП обусловлена частыми рецидивами заболевания, нередко с прогрессирующим течением и инвалидизацией. Известно, что купирование атаки панкреатита обычно не означает полного выздоровления. Как правило, имеют место выраженные в той или иной мере структурные изменения ПЖ, а значит и нарушения её функции. У больных ХП в стадии ремиссии обычно определяют различной степени дисбиоз кишечника, нарушения билиосинтетической и билио-эксcretорной функций печени, гастродуоденальной моторики и т.д.

Диспансерное наблюдение за больными ХП осуществляют в поликлинике у терапевта и гастроэнтеролога с чётким соблюдением преемственности между указанными специалистами, а при необходимости и с хирургом. Больные после операции на ПЖ наблюдаются так же, как и больные ХП.

Методика наблюдения по программе реабилитации состоит в вызове больных 2–4 раза в год в зависимости от тяжести заболевания, в оценке общего состояния больного, жалоб и физикальных данных, в проведении контрольных обследований и курсов противорецидивного лечения, диетотерапии, фитотерапии. В поликлинике следует исследовать динамику активности ферментов ПЖ в сыворотке крови, концентрацию сахара и инсулина, определять степень стеатореи и креатореи по данным копрограммы, проводить УЗИ ПЖ и желчевыводящей системы.

Больных с лёгким течением ХП наблюдают участковые терапевты. Контрольное обследование проводят 2 раза в год. Противорецидивное лечение включает диетическое питание (в рамках стола № 5п), полиферментные препараты (панкреатин) курсами по 4–6 нед, по показаниям спазмолитики (мебеверин) или прокинетики 2–3 нед, желчегонные препараты 2–3 нед.

Больным ХП средней тяжести и с тяжёлым течением показано наблюдение у гастроэнтеролога. Контрольное обследование проводят 3–4 раза в год. Противорецидивное лечение назначают каждые 2–3 мес, при необходимости на 6 мес и более. При наличии у больного белково-энергетической недостаточности назначают анаболические стероиды с поливитаминоминеральными комплексами. При наличии упорной полифекалии с признаками стеатореи показано увеличение дозы полиферментных препаратов (до 150 000 ЕД FIP/сут и более из расчёта активности панкреатической липазы) и дополнительное применение смесей для энтерального питания в качестве добавки к пище (пептамен, нутризон и др.). При неэффективности увеличения дозы ферментов целесообразно добавлять к схеме лечения ИПП (рабепразол 10–20 мг/сут).

Для улучшения кровотока в ПЖ показан курсовой приём пентоксифиллина. В случае развившейся инкреторной недостаточности больному показаны наблюдения эндокринолога с регулярным контролем гликемии и назначением соответствующей диеты и гипогликемических средств (по показаниям). При расстройствах сна назначают транквилизаторы (диазепам, фенозепам), гипнотики (золпидем, зопиклон).

При компенсации хронического процесса, благоприятной динамике и отсутствии обострений в течение 5 лет больные ХП могут быть сняты с диспансерного

наблюдения. Это, как правило, относится к больным с так называемыми вторичными ХП, если устранена причина (холелитиаз, стеноз БДС и др.). Больные ХП с экскреторной и инкреторной недостаточностью, перенёсшие оперативное вмешательство на ПЖ подлежат пожизненной (бессрочной) диспансеризации.

Успешно применяется методика этапного лечения больных ХП по системе стационар-санаторий-поликлиника, дающая выраженный терапевтический эффект. Длительное наблюдение за больными, получившими этапное восстановительное лечение, показало в последующем уменьшение количества дней временной нетрудоспособности и числа обострений за год, а также уменьшение средней продолжительности одного случая обострения ХП. Улучшению результатов лечения способствуют повторные курсы санаторно-курортного лечения 2-3 года подряд.

При дисбиозе, протекающем преимущественно с запорами, показан приём препаратов лактулозы (дюфалак*). Применение лактулозы особенно актуально, поскольку получены данные о её способности корректировать холатахолестеринный индекс, то есть о способности уменьшать литогенность жёлчи. Поэтому использование лактулозы особенно важно в терапии больных билиарнозависимыми панкреатитами. Повышает эффективность пробиотической терапии включение в рацион больных пищевых волокон, молочнокислых смесей. Назначение антибиотиков и кишечных антисептиков показано только в случаях тяжёлого дисбиоза или дисбиоза, связанного с условно-патогенной и патогенной микрофлорой.

На всех этапах медицинской реабилитации к работе с больными ХП следует привлекать психотерапевта и медицинского психолога.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Больного следует проинформировать относительно природы его заболевания, вероятных осложнений и необходимости изменения образа жизни, диеты, необходимости соблюдения схемы лечения, необходимости диагностических и лечебных мероприятий.

ПРОГНОЗ

При ХП, в отличие от ОП, отсутствуют какие-либо общепринятые прогностические критерии. Прогноз для жизни больного при ХП зависит от возможного развития осложнений, требующих хирургического вмешательства с высокой интра- и послеоперационной летальностью. Считают, что десятилетняя выживаемость больных алкогольным ХП составляет 80% при условии прекращения приёма алкоголя, и снижается более чем в 2 раза, если пациент продолжает употреблять алкоголь. Прогноз в отношении качества жизни зависит от развития хронической боли и тяжести внешнесекреторной и инкреторной недостаточности ПЖ в исходе заболевания.

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) — самая распространённая злокачественная опухоль ПЖ, склонная к чрезвычайно агрессивному течению, раннему распространённому метастазированию, характеризующаяся крайне неблагоприятным прогнозом.

КОД ПО МКБ-10

C25.0 Злокачественное новообразование головки ПЖ.

C25.1 Тела.

C25.2 Хвоста.

C25.3 Протоков.

C25.9 Неуточнённое.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время РПЖ в реестре летальности от онкологических заболеваний в США переместился с пятого на четвёртое место, причём за последние годы данный показатель не имеет даже тенденции к снижению, вызывая ежегодно только в США более 24 000 летальных случаев. Аналогичную картину наблюдают и в ряде европейских стран. В странах Европы наибольшую заболеваемость отмечают в Дании, Ирландии, Великобритании, наименьшую — в Испании, Португалии, Греции. РПЖ наиболее распространён в экономически развитых странах и, наоборот, реже встречается в африканских странах, Индии, Вьетнаме, Южной Америке. Возможно, что разница в заболеваемости не истинная и обусловлена трудностями распознавания. Заболевание возникает в среднем в 55 лет, у мужчин в 1,5–2 раза чаще, чем у женщин. Во всём мире ежегодно регистрируют более 200 000 случаев заболевания РПЖ. В России, к сожалению, данные по смертности от РПЖ не доступны из-за того, что эти показатели включены в сборную группу «опухоли других органов пищеварения и брюшины».

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика состоит в исключении или ограничении пациентов от экзогенных воздействий, увеличивающих вероятность развития РПЖ (см. далее), особенно в группах риска — при ХП, прежде всего наследственном и тропическом, при сахарном диабете, при отягощённом семейном анамнезе по РПЖ, в группах лиц с наследственными раковыми синдромами (см. далее). К данным экзогенным факторам относят курение, употребление кофе, мясных продуктов и животного жира, соли и т.д.

СКРИНИНГ

Скрининг целесообразен в указанных выше группах риска, прежде всего среди лиц с наследственными раковыми синдромами, больных ХП, сахарным диабетом, людей в возрасте старше 50 лет. В скрининг целесообразно включать УЗИ брюшной полости 2–3 раза в год, исследование крови на СА 19-9. У больных наследственными раковыми синдромами целесообразно проводить КТ, ЭУС или МРТ/МРХПГ 1–2 раза в год. Столь пристальное наблюдение обусловлено чрезвычайно быстрым прогрессированием опухоли, ранним метастазированием. Поэтому только диагностика РПЖ на заведомо ранней стадии может обеспечить лучший прогноз.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классифицировать РПЖ следует в первую очередь по гистологическому типу опухоли и по её стадии.

Гистологические типы РПЖ:

- ♦ протоковая аденокарцинома;
- ♦ гигантоклеточная аденокарцинома;
- ♦ железисто-плоскоклеточный рак;
- ♦ муцинозная аденокарцинома;
- ♦ муцинозная цистоаденокарцинома;
- ♦ ацинарноклеточная карцинома.

Самая частая злокачественная опухоль ПЖ — протоковая аденокарцинома, частота её регистрации составляет 75–90%. Возможно полифокальное возникновение очагов малигнизации. Средний размер опухоли при диагностике — 5 см. Медиана выживаемости — 16 нед от момента установления диагноза. 1 год живут 17% больных, 5 лет — 1%. В 61% случаев опухоль локализована в головке.

Гигантоклеточные аденокарциномы диагностируют в 6% случаев. При первичной диагностике имеют крупные размеры, достигающие 11 см в диаметре. Медиана выживаемости составляет 8 нед, практически ни один из больных не живёт более

1 года после установления диагноза. Половина гигантоклеточных аденокарцином локализована в головке ПЖ.

Железисто-плоскоклеточный рак представляет собой смешанную опухоль, состоящую из двух неопластических компонентов — железистого и сквамозного. Частота составляет 3–4%, у мужчин встречается в 3 раза чаще. В структуре опухоли чаще преобладает железистый компонент, что объясняет высокий уровень метастазирования. Более чем в 60% случаев она локализована в головке ПЖ. Медиана выживаемости достигает 24 нед. Этот вариант имеет тенденцию к множественности очагов в ПЖ. Выживаемость в течение года составляет 5%, до 5 лет, как правило, никто не доживает.

Муцинозную аденокарциному выявляют в 1–3%; в 78% она локализована в головке. Размер опухоли при первичной диагностике составляет в среднем 6 см. Медиана продолжительности жизни достигает 44 нед, до 33% больных проживают более 1 года.

Муцинозная цистоаденокарцинома составляет 1% всех случаев РПЖ. Чаще болеют женщины. В 60% случаев опухоль локализована в теле железы. Во время первичной диагностики опухоли достигают 16 см в диаметре.

Ацинарный рак (ацинарноклеточную карциному) отмечают в 1,0–1,5% случаев; у мужчин — в 2,5 раза чаще. Наиболее часто опухоль локализована в головке и теле ПЖ. Средний размер опухоли во время первичной диагностики колеблется в пределах 5,0–10,8 см. Медиана выживаемости — 28 нед. 1 год живут 14% больных, 5 лет — никто.

В научных исследованиях широко используют 3 системы стадирования РПЖ: TNM — классификация, разработанная Международным противораковым союзом; классификация Американского объединённого комитета по стадированию и отдалённым результатам и Классификация постхирургического стадирования, разработанная в Слоан-Кеттеринг раковом центре в Нью-Йорке.

Поскольку в России наиболее часто используют классификацию TNM, она и будет приведена ниже.

По системе TNM градации T различают следующим образом:

- T₁ — первичная опухоль, не распространяется за пределы ПЖ. Следует отметить, что небольшие размеры первичной опухоли не гарантируют от раннего метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Метастазы в регионарных узлах обнаруживают у 75% больных с T₁.
- T₂ — ограниченное распространение на ДПК, желудок и жёлчный проток.
- T₃ — распространение рака по окружающим органам, исключающее возможность резекции.

Градации N и M стандартные.

- N₁ — определяют метастазы опухоли в регионарных лимфатических узлах. Метастазы могут быть найдены в верхних и задних панкреатодуоденальных группах лимфатических узлов, реже в нижних и передних панкреатодуоденальных.
- N₀ — их клинически нет в лимфатических узлах.
- M₀ — нет отдалённых метастазов.
- M₁ — отдалённое метастазирование.

ЭТИОЛОГИЯ

При многих заболеваниях, для которых характерно хроническое воспаление, в том числе и при ХП, существует определённый риск развития злокачественных новообразований. Наиболее вероятная причина — клеточная пролиферация или повреждение генома, вызванное воспалением. Как показал ряд исследований, у 4–8% пациентов с ХП развивается РПЖ в течении 20 лет от начала болезни, что в 15–16 раз превышает частоту развития РПЖ в общей популяции. К настоящему моменту однозначно определено, что риск развития РПЖ значительно зависит от этиологии ХП. Например,

тропический панкреатит, патогенез которого до сих пор не определён, ассоциируется с развитием РПЖ в 100 раз чаще относительно случаев без панкреатита. При наследственном ХП приблизительно у 40% пациентов развивается РПЖ к 70 годам, достигая в целом частоты 53%. Возможно, данные факты объясняются ранней клинической манифестацией ХП и длительным течением заболевания.

Хотя эпидемиологические исследования свидетельствуют о роли ХП в качестве «ложа» для развития рака ПЖ, точные патофизиологические механизмы опухолевой трансформации до сих пор не известны. Возможно, в качестве промотирующего момента выступают различные факторы внешней среды, в частности курение. Имеется сильная взаимосвязь курения и риска развития ХП, который в свою очередь может трансформироваться в РПЖ. Риск развития РПЖ у выкуривающих одну пачку сигарет в день в 4 раза выше, чем у некурящих, а при курении более 40 сигарет в день риск развития РПЖ повышается в 10 раз. На аутопсии у курящих обнаруживают гиперпластические изменения в эпителии панкреатических протоков (увеличивается число клеток с атипическими ядрами), причём эти изменения особенно выражены у «злостных» курильщиков. Важнейшую роль в онкогенезе РПЖ несут нитрозоамины, содержащиеся в табаке, которые, попадая в ПЖ, реагируют с ДНК и активируют специфические онкогены (K-ras). Данное мнение укрепилось после того, как стало известно, что с помощью нитрозоаминов можно индуцировать РПЖ у экспериментальных животных.

На данный момент определена роль пищевых продуктов в генезе рака ПЖ. Особое значение придают потреблению животных жиров и белков. Показана прямая зависимость между смертностью от РПЖ и уровнем потребления мясных продуктов. В странах с высоким потреблением мяса и животного жира на душу населения (Новая Зеландия, Дания, США, Канада) отмечают наиболее высокую смертность от РПЖ. В то же время в Японии, Италии и Израиле, где потребление названных продуктов значительно ниже, меньше и показатели смертности. В Японии замечено, что у тех, кто употребляет мясо ежедневно, риск возникновения РПЖ в 2,5 раза выше по сравнению с теми, кто принимает в пищу в основном морепродукты. Противоречивы сведения о значении вида мяса. В одних исследованиях утверждают, что более рискованно ежедневно питаться свининой, в других исследованиях показана преимущественная опасность от потребления говядины.

Возможно, один из механизмов, потенцирующих канцерогенез у лиц, употребляющих в пищу большое количество мяса и животных жиров, — гиперсекреция ХЦК на фоне ежедневного поступления в неё химуса с преобладанием компонентов животного происхождения. В контексте вышесказанного нельзя не отметить, что в ряде регионов, где население употребляет в пищу большое количество рыбы, значительно реже возникает РПЖ, отмечают выраженное ингибирование пролиферации раковых клеток и индукцию апоптоза. Последние исследования свидетельствуют, что высокое содержание длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот в рационе питания определённо связано с ингибированием опухолевого роста и предотвращением метастазирования при РПЖ. По экспериментальным данным, такие компоненты рыбьего жира, как декозогексаеновая и эйкозопентаеновая кислоты в животных моделях проявляли ингибирующие эффекты за счёт подавления митоза и потенцирования апоптоза.

Значение алкоголя в возникновении РПЖ до сих пор не доказано. Результаты разных публикаций весьма противоречивы. На наш взгляд, взаимосвязь потребления алкоголя и РПЖ может быть объяснена достаточно просто — этанол провоцирует эпизоды ОП, утяжеляет течение ХП, способствует более быстрому развитию панкреатолитиаза и сахарного диабета, что в целом может быть непосредственным фоном для развития РПЖ.

Есть эпидемиологические исследования, свидетельствующие о роли потребления кофе в отношении повышенного риска РПЖ. Эта взаимосвязь отчасти под-

тверждена сведениями о мутагенности кофе, его катализирующей активности по превращению в желудке пищевых нитритов в нитрозоамины.

Существуют указания, что целая группа индустриальных химических веществ повышает риск развития РПЖ при длительном производственном или бытовом контактах (производные бензидина, бетанафтиламинов, нитрозоаминов, металлическая пыль, различные растворители, ДДТ и др.).

РПЖ значительно чаще выявляют у больных, страдающих в течение длительного времени сахарным диабетом. Однако сахарный диабет в такой же степени увеличивает риск развития колоректального рака, гепатоцеллюлярного рака, рака жёлчного пузыря и молочной железы (для женщин). Полученные результаты свидетельствуют о том, что сахарный диабет может быть неспецифическим фоном для развития не только РПЖ, но и рака другой локализации.

Гастрэктомия или резекция желудка, проведённые по поводу пептических язв и доброкачественных опухолей желудка повышают риск развития РПЖ в 3–5 раз. Существует несколько теоретических объяснений этих наблюдений. Во-первых, желудок участвует в деградации канцерогенных агентов. Во-вторых, при отсутствии желудка слизистая тонкой кишки более активно секретирует ХЦК, обуславливая гиперсекрецию панкреатического сока. Косвенное подтверждение вышеизложенного — тот факт, что аналоги соматостатина, будучи антагонистами ХЦК, тормозят развитие РПЖ в эксперименте.

ПАТОГЕНЕЗ

В последние годы укрепилось мнение, что рак — болезнь генетическая, производная от геномных изменений и характерная клеточной пролиферацией с дифференциацией и изменениями в регулирующих молекулярных факторах. В настоящее время выделены три класса генов, ответственных за опухолеобразование: онкогены, гены опухолевой супрессии и гены, ответственные за исправление дефектов репликации ДНК (MMR — *mismatch repair genes*). Онкогены в норме ответственны за контроль клеточной пролиферации. В случае, когда эти гены претерпевают видоизменение, теряется контроль, что сопровождается безудержным ростом клеток и, как следствие, формированием опухоли. Функция генов-супрессоров опухоли заключается в подавлении активности роста на клеточном уровне и для её потери необходимо наличие мутации в обоих аллелях гена. В случае наследования гена с одной мутированной аллелью клиническая манифестация заболевания происходит гораздо быстрее по сравнению со спорадическими случаями. Система MMR контролирует вновь сформированную ДНК и призвана исправлять ошибки её репликации. Дефект гена MMR ассоциируют с так называемым мутированным фенотипом. Элементы мутаций в обоих копиях гена MMR способствуют аккумуляции ошибок ДНК по всему геному, затрагивая большинство регулирующих генов, в том числе гены, преобразующие рецепторы трансформирующих факторов роста.

Недавние исследования выявили несколько молекулярных процессов, реализующих патогенез РПЖ. В 70% случаев выявляют мутации гена опухолевой супрессии p53, в 71–100% случаев — мутации в 12-м кодоне онкогена K-ras, кодирующего белок, гомологичный эпидермальному и трансформирующему факторам роста. Столь высокая распространённость мутации K-ras до настоящего момента не идентифицирована при других опухолях у человека, что предполагает определённую специфичность этой мутации для РПЖ.

Следует отметить, что мутации K-ras онкогена выявляют не только в опухолевых клетках, но и в прилежащих к опухоли клетках, а также при ХП в зонах гиперплазии эпителия протоков. Последний факт косвенно подтверждает взаимосвязь ХП и рака ПЖ, поскольку мутация гена K-ras проявляется проопухолевым действием. Именно поэтому при наследственном и хроническом панкреатите значительно повышается риск развития РПЖ (рис. 18-10).



Рис. 18-10. Причины высокой частоты рака поджелудочной железы у больных наследственным и тропическим панкреатитом.

На данный момент не найдено связи между степенью распространения рака (зависимости от стадийности) и характером течения (очень агрессивное или медленное). Однако есть единичные сообщения о прогностическом значении мутации *K-ras* — у больных РПЖ при наличии мутации *K-ras* медиана выживаемости составляет 8,2 мес, в то время как при её отсутствии — 12,5.

Мутации генов *p53*, *p16* и *DPC4*, являющихся супрессорами опухолевого роста, приводят к несостоятельности функции этих генов и потенцированию неопластических процессов за счёт нарушений в процессе деления клеток.

Один из наиболее изученных генов-супрессоров опухоли — ген *p53*. Мутация гена *p53* при длительном воспалительном процессе приводит к ингибированию апоптоза, ослаблению контроля клеточной пролиферации, снижению дифференцировки клеток и укорочению сроков жизни больных РПЖ (рис. 18-11).



Рис. 18-11. Механизмы трансформации хронического панкреатита в рак поджелудочной железы.

Ген DPC4 (*deleted in pancreatic cancer*), или ген, «уничтожающий рак ПЖ», локализован в хромосоме 18. Наличие мутаций этого гена часто выявляют не только у больных РПЖ, но и при колоректальном раке, раке желудка и эндометрия, что получило название семейного ракового синдрома.

Мнение, что РПЖ имеет безусловный генетически детерминированный характер, косвенно подтверждает наличие ассоциации РПЖ с другими генетическими синдромами — семейным аденоматозным полипозом, семейным раком молочной железы (мутации гена BRCA2), синдромом Пейтца-Джигерса (мутация гена STR11) и семейной атипичной множественной меланомой (мутация гена p16). В последнем случае частота ассоциации с раком ПЖ достигает 40%. При этом РПЖ высоко вероятен при наличии у пациента хотя бы двух родственников с одним из вышеуказанных заболеваний. Если РПЖ имелся у двух ближайших родственников, то риск его развития возрастает в 3–18 раз, а если у трёх — то в 57 раз.

Таким образом, в структуре РПЖ можно отдельно выделить синдром семейного РПЖ, ассоциированного с другими генетическими синдромами, составляющий до 3% от всех случаев РПЖ. Однако не совсем понятно, почему одни и те же генетические изменения могут встречаться как при ХП, так и при РПЖ, в ряде случаев не приводя к развитию опухолевого процесса. Существует мнение, что есть взаимосвязь между генотипом больных раком ПЖ и повышенной экспрессией протоонкогенов при раке ПЖ, определяющая механизмы взаимообусловленности этих процессов.

Как известно, патогенез и прогрессирование ХП зависит от профиля цитокинов, персистирующих в ткани ПЖ: фактора некроза опухоли, ИЛ-6 и ИЛ-8, ростовых факторов, которые в больших концентрациях обнаруживают и при РПЖ. Моноциты, дифференцирующиеся в тканевые макрофаги, будучи первичным эффекторным звеном острой воспалительной реакции, тесно взаимодействуют с цитокиновой сетью. При этом в РПЖ обычно отмечают значительную десмопластическую реакцию, а в гистологических препаратах часто наблюдают большое количество макрофагов. Именно поэтому считают, что при воспалении каскад-секретируемых в больших количествах цитокинов может промотировать опухолевый рост.

Фактор некроза опухоли α , секретируемый макрофагами, несмотря на название, играет важную роль в процессе онкогенеза на фоне хронического воспаления, поскольку один из его биологических эффектов — ингибирование апоптоза клеток РПЖ.

Возможно и непосредственное повреждение ДНК на фоне ХП свободными радикалами кислорода и некоторыми соединениями азота, выделяемыми лейкоцитами и макрофагами в больших количествах при панкреатитах. В условиях оксидативного стресса клеточный геном подвержен воздействию многочисленных генотоксических веществ, приводящих к разрывам нитей ДНК. Одно из наиболее опасных веществ, образующихся при воздействии радикалов кислорода, — 7,8-дигидро-8-оксогуанин, остатки которого в ДНК часто образуют аномальные пары с аденином в ходе репликации, вызывая трансверсионные мутации.

Повторное повреждение ткани и регенерация, наблюдаемое при ХП в присутствии высоко реактивного азота и разновидностей кислорода, синтезированных в воспалительных клетках, взаимодействуют с ДНК эпителиальных клеток ПЖ, что в итоге заканчивается генетическими изменениями типа точечных мутаций, делеций или перестановок. Таким образом, при ХП создаются условия для генетической неустойчивости; воспалительные клетки, хемокины и цитокины регулируют рост, миграцию и дифференцировку всех типов клеток в микроокружении опухоли, включая неопластические клетки, фибробласты и эндотелиальные клетки.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве случаев РПЖ симптомы заболевания возникают поздно. К моменту установления диагноза только у 10–20% больных опухоль находится

в пределах ПЖ, у 12% отмечают метастазирование в регионарные лимфатические узлы (верхние и задние панкреатикодуоденальные) и примерно в 40–70% наблюдают метастазы в печени, брюшине, лёгких и плевре (в порядке снижения частоты). Более чем у половины больных РПЖ опухоль локализована в головке ПЖ, приводя к развитию осложнений — механической желтухе, сдавлению ДПК и др. Именно вариант прогрессирования опухолевого процесса и определяет клиническую картину РПЖ в каждом конкретном случае.

Ранние симптомы РПЖ связаны с давлением опухоли на висцеральные афферентные нервы. Это и определяет тот факт, что жалобы больных на ранних стадиях РПЖ неспецифичны, зачастую вводя в заблуждение как самих больных, поздно обращающихся за медицинской помощью, так и врачей.

Среди этих ранних признаков — эпигастральные вздутия (в 30% случаев), общее недомогание, слабость (20–25%), запор (10–15%). Маскирует заболевание развитие сахарного диабета, также часто подозревают болезни жёлчного пузыря, язвенную болезнь желудка. Ввиду того, что диагностика РПЖ на ранней стадии существенно увеличивает прогноз ввиду возможной операбельности и отсутствия диссеминации опухолевого процесса, анализ ранних жалоб чрезвычайно важен. Примерно в половине случаев у больных РПЖ какие-либо жалобы появляются лишь незадолго до обращения за медицинской помощью, и соответственно, установления диагноза. Наиболее часто встречаемые жалобы — различной выраженности боли и диспептические расстройства, анорексия, раннее насыщение, астения. Поздние жалобы — интенсивные боли в животе, обычно в эпигастральной области, иррадиирующие в спину, выраженность которых уменьшается в положении лёжа на боку, на животе или сидя, согнувшись с прижатыми к животу коленями (в этом положении уменьшается давление на солнечное сплетение). В этот период времени за первичной медицинской помощью обращаются до 50–80% больных. Одним из тревожных считают существенное усиление болевого абдоминального синдрома, отсутствие его взаимосвязи с приёмом пищи, усиление в ночное время и в положении лёжа на спине, что связано с прорастанием опухоли нервных элементов самой ПЖ и забрюшинных нервных сплетений.

При прорастании опухолью ГПП может произойти нарушение оттока панкреатического секрета и растяжение капсулы. У таких больных боли чаще локализованы в левом подреберье, усиливаются после еды, так как в это время увеличивается объём секрета. Естественно, такие боли похожи на боли при панкреатите, имеют сходную иррадиацию — в левую половину поясницы, в левую руку, ключицу и т.п. В первые дни нарушения оттока секрета может развиться клиническая картина ОП. Поэтому ОП, развившийся без предшествующего приёма алкоголя или обильной жирной пищи, должен настораживать врача. В дальнейшем приступы резких панкреатических болей могут повторяться. Иногда больных беспокоит только иррадиирующая боль в пояснице, что заставляет пациентов обращаться к невропатологу.

Появление астенических жалоб и похудания на фоне типичного симптомокомплекса ХП с экзокринной недостаточностью, как правило, не настораживает врачей, и его расценивают как маркёр низкой эффективности заместительной терапии. Однако необъяснимую для пациентов потерю массы тела, даже при сохранении аппетита, наблюдают у 92% больных с локализацией рака в головке и у 100% при поражении тела или хвоста. Основная причина потери веса — интоксикация и нарастающая экзокринная недостаточность ПЖ. Некоторые авторы даже выделяют чисто кахектическую форму заболевания, протекающую без болей, сопровождаемую истощением, депрессией и анорексией.

Достаточно характерны диспептические жалобы: тошнота, рвота, расстройства аппетита. В целом анорексию отмечают у 64% больных раком головки и у 30% пациентов с локализацией опухоли в других отделах.

Лихорадочный синдром не очень специфичен для РПЖ, чаще выявляют субфебрильную лихорадку. Высокая лихорадка появляется у некоторых больных на фоне механической желтухи или предшествует ей, будучи одним из типичных маркёров прогрессирующего холангита; кроме того, фебрильная лихорадка закономерно развивается при распаде опухоли и диссеминации опухолевого процесса.

Желтуху при первом обращении отмечают у 30–65% больных, у 10–30% она — единственный симптом. Обычно желтуха возникает через несколько месяцев после появления болей и прогрессивно нарастает, однако у 10% больных на ранней стадии заболевания отмечают спонтанные колебания интенсивности желтухи. Наиболее часто она возникает при опухолях головки железы, однако отмечают у 20–50% пациентов с раком тела или хвоста ПЖ вследствие возникновения метастазов в печени или обструкции жёлчных протоков увеличенными лимфатическими узлами.

Вначале желтуха носит чисто механический характер — больных беспокоит кожный зуд. Позже развивается холангит вследствие восходящей инфекции жёлчных путей. Постепенно к механической желтухе присоединяется паренхиматозный компонент, развиваются геморрагический синдром в виде носовых кровотечений, подкожных геморрагий. Нередко наблюдают функциональные нарушения со стороны нервной системы (головная боль, апатия, раздражительность, нарушения сна, изменения психики). Психические нарушения у больных раком ПЖ связывают с интоксикацией (особенно при механической желтухе) и с систематическим введением наркотических анальгетиков при сильных болях.

Достаточно редко развивается экстракорпоральный стеноз ДПК, проявляющийся симптомами высокой кишечной непроходимости.

Эндокринные нарушения чаще имеют место при раке тела и хвоста ПЖ и проявляются быстро прогрессирующим сахарным диабетом. Так, 15% больных раком тела и хвоста ПЖ беспокоит жажда.

Редко возникают паранеопластические симптомы: болезненные подкожные узелки, напоминающие узловатую эритему, полиартрит вследствие жирового некроза, абактериальный эндокардит и синдром Кушинга.

Условно специфично для РПЖ развитие тромбозов и тромбозов, как прилежащих к опухоли сосудов (например, селезёночная вена) за счёт опухолевой инфильтрации сосудистой стенки, так и удалённых сосудов на фоне гиперпродукции тромбопластина опухолевыми клетками. Мигрирующие венозные тромбозы, особенно в нижних конечностях, не поддающиеся лечению антикоагулянтами, при отсутствии явных причин этих тромбозов и симптомов других заболеваний подозрительны в отношении злокачественных опухолей и, особенно, РПЖ.

Одна из возможных жалоб — увеличение живота в размерах за счёт возникновения асцита. Его развитие может быть обусловлено давлением опухолью воротной, селезёночной вен с развитием портальной гипертензии. Возможны и другие причины асцита — канцероматоз брюшины, встречаемый наиболее часто, и квашиоркор.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Значимость анамнестических данных в диагностике РПЖ не так велика, как это имеет место при многих других заболеваниях. Это обусловлено тем, что примерно в половине случаев у больных РПЖ какие-либо жалобы появляются лишь незадолго до обращения за медицинской помощью, и соответственно, установления диагноза. У трети больных есть различной степени выраженности боли и диспептические расстройства, по крайней мере, в течение 6 мес до установления диагноза РПЖ. Только у 10–15% больных отмечают различные расстройства в период, превышающий 6 мес. Доминирующие жалобы практически у всех боль-

ных — анорексия, раннее насыщение или астения, реже отвращение к кофе, табаку или алкогольным напиткам (за 7–20 мес до появления боли или желтухи). В 5% случаев РПЖ может манифестировать сахарным диабетом (за 7–24 мес до появления боли или желтухи) и в 1–2% случаев РПЖ манифестирует с клинической картиной ОП (за 8–26 мес до момента установления РПЖ). Большое значение уделяют наследственному анамнезу для выявления случаев семейного РПЖ. Необходимо уточнить наличие предшествующих заболеваний, фоновых для развития РПЖ — ХП и сахарного диабета. Собирая анамнез жизни, можно выявить значимые для возникновения РПЖ факторы риска: курение, предпочтения в еде (кофе, преимущественно мясной рацион питания и т.д.).

Физикальное обследование

При физикальном обследовании можно не обнаружить никаких изменений. Более половины больных РПЖ находятся в тяжёлой психической депрессии. Наблюдают пониженное питание, бледность или желтуха, гепатомегалия, пальпируемый жёлчный пузырь, напряжение брюшной стенки в эпигастральной области. Нередко уже при первом визите к врачу определяют опухолевое образование в верхних отделах живота, а в клинической картине доминируют признаки диссеминации опухолевого процесса — гепатомегалия (бугристая, болезненная печень), увеличение надключичных лимфатических узлов, асцит, экссудативный плеврит. Метастазы по брюшине могут обусловить сдавление кишечника с симптоматикой запора или непроходимости.

При механической желтухе, массивном метастатическом поражении печени отмечают геморрагический синдром в виде носовых кровотечений, подкожных геморрагий. Появляются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (расширение границ относительной тупости сердца, глухость тонов, брадикардия, экстрасистолия, артериальная гипотония, диффузные изменения миокарда на ЭКГ).

Симптоматика РПЖ определённо связана с курабельностью.

- Потенциально резектабельные больные не превышают 5% от общего количества пациентов с РПЖ. Наиболее часто в этой группе выявляют рак головки ПЖ (в 90% случаев), ассоциируемый с желтухой в 70–90% случаев, болями — в 25%; безболевою желтуху отмечают в половине случаев. Выживаемость больных составляет в среднем 70 нед.
- Нерезектабельные пациенты ввиду местно распространённого процесса составляют довольно большую группу — порядка 46%. У 80% из них опухоль локализована в головке, ассоциацию с желтухой у этих пациентов отмечают в 60–75% случаев, абдоминальный болевой синдром — в 50–80%, безболевою желтуху — у 15%. Медиана выживаемости составляет 30 нед.
- Пациенты с отдалёнными метастазами — по частоте наиболее часто встречаемая группа (до половины больных). Рак головки и опухоли тела и хвоста у этих больных выявляют одинаково часто, почти у всех пациентов регистрируют мучительные боли (85%), желтуху у 15–30%, в том числе в 5% случаев желтуха протекает без болей. Такие больные живут в среднем 10 нед.

Лабораторные исследования

При традиционном лабораторном скрининге определяют неспецифические изменения.

- Общий анализ крови — лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ, умеренный тромбоцитоз.
- Биохимический анализ крови — диспротеинемия с увеличением содержания α и γ -глобулинов, значительное нарастание маркёров холестаза (щелочной фосфатазы, ГГТ, холестерина, жёлчных кислот) при умеренном повышении маркёров цитолиза (трансаминаз, 5-й фракции лактатдегидрогеназы).

- Гипергликемию отмечают у многих больных, в ряде случаев концентрация глюкозы крови не поддается контролю, быстро нарастает, что связано с опухолевой инфильтрацией, разрушением опухолью островков Лангерганса.

Лабораторная диагностика РПЖ включает определение онкомаркеров, онкогенов и опухолесупрессирующих генов. Панкреатические ферменты в настоящее время не используют, поскольку эти тесты обладают чувствительностью и специфичностью ниже 50%. Антигены, связанные с группой крови, в частности СА 19-9 имеют самую высокую диагностическую ценность при проведении дифференциальной диагностики ХП и РПЖ. СА 19-9 почти всегда положителен при опухолях, размер которых превышает 3 см в диаметре. Если концентрация СА 19-9 больше 1000 ЕД/мл, то опухоль имеет размеры более 5 см и резектабельна только в 5% случаев. Чувствительность и специфичность СА 19-9 в диагностике РПЖ колеблются в пределах 70–95% и 72–90% соответственно.

Однако СА 19-9 имеет низкую чувствительность в диагностике РПЖ небольших размеров и не используется в качестве скринингового метода. Отсутствие высокой специфичности определения СА 19-9 обусловлено следующими факторами:

- ♦ увеличение СА 19-9 отмечают при опухолях непанкреатического происхождения (рак внепечёночных жёлчных путей; гепато- и холангиогенная карцинома; рак желудка, толстой кишки, матки и яичников, лёгких);
- ♦ доброкачественные заболевания ПЖ и билиарного тракта, в частности ХП, механическая желтуха и печёночная недостаточность также сопровождаются увеличением сывороточных концентраций СА 19-9.

Значительно чаще используют динамическое определение СА 19-9 в процессе лечения РПЖ, поскольку уровень СА 19-9 высоко коррелирует с клиническим течением заболевания. Как правило, плазменные концентрации СА 19-9 возвращаются в пределы вариаций нормы через 2–4 нед после радикального оперативного лечения; либо уменьшаются после успешной паллиативной терапии и увеличиваются в период рецидива заболевания. Снижение СА 19-9 после резекции опухоли позволяет предположить выживаемость более 18 мес у 87,5% больных. Все больные, у кого маркер не снизился после операции, живут менее одного года.

Специфичность определения СА 50, DU-PAN-2, SPAN-1, СА 242, СА 494 выше, чем СА 19-9, а чувствительность меньше. Их определяют в очень запущенных стадиях болезни. У половины больных может быть положительным и маркер СА-125, наиболее типичный для рака яичников.

Специфическим тестом считают соотношение сывороточного тестостерона к дегидротестостерону. Если коэффициент ниже 5, что связано с увеличением уровня 5-альфаредуктазы, ситуация подозрительна на РПЖ (при этом заболевании такой коэффициент отмечают у 67% больных).

В последние годы для диагностики РПЖ стали применять генетические исследования с целью обнаружения мутаций K-ras, p53, p16 и DPC4 в панкреатическом соке. Однако отсутствие единой отработанной методики и ряд технических погрешностей пока ограничивает применение этих тестов в широкой клинической практике. Скрининг мутации K-ras может увеличивать чувствительность тонкоигольной пункционной биопсии и цитологии и может быть полезен в идентификации пациентов с ХП и высоким риском развития РПЖ.

Инструментальные исследования

Методы инструментальной диагностики РПЖ делят на неинвазивные и инвазивные. К первым относят УЗИ, КТ и МРТ, инвазивные методы включают в себя эндоскопическую диагностику, различные методики биопсии ПЖ, лапароскопию. Цель диагностических методов — обнаружение первичного очага в ПЖ, определение потенциальной резектабельности опухоли и осуществление биопсии с целью морфологической верификации.

УЗИ, КТ, МРТ, ЭРХПГ и МРХПГ в комплексе позволяют выявить очаговое образование в ПЖ, наличие распространения опухоли за пределы ПЖ, инвазию в соседние органы, крупные сосуды, метастатическое поражение органов брюшной полости и забрюшинного пространства, изменения главного и боковых протоков ПЖ, патогномоничные для РПЖ. Технологии последних лет позволяют всё шире использовать новые ультразвуковые методики — эндоскопическую, внутрипротоковую и лапароскопическую ультрасонографию, значительно превышающие возможности трансабдоминального УЗИ. Ангиографию используют преимущественно для определения возможности резектабельности опухоли.

Традиционное УЗИ, в первую очередь, позволяет отвергнуть желчнокаменную болезнь у больных с желтухой и болевым синдромом. Однако при асците, метеоризме и ожирении в одной трети случаев ПЖ не визуализируют. Эхопризнаки РПЖ —



Рис. 18-12. Ультрасонограмма опухоли головки поджелудочной железы. Контуры гипозоногенного опухолевого узла нечёткие, эхоструктура неоднородна.

увеличение размеров одного из отделов железы (реже диффузное увеличение), нечёткость и неравномерность контуров, очаговые изменения в виде участков неоднородной структуры и изменённой, по сравнению с окружающей тканью, эхогенностью, расширение вирсунгова протока, увеличение регионарных лимфатических узлов, признаки холестаза (расширение жёлчных протоков, увеличение жёлчного пузыря), асцит, реже увеличение диаметра селезёночной вены, спленомегалия (рис. 18-12). Кроме того, УЗИ позволяет выявить метастазы в печень.

Как правило, подозрение на опухоль ПЖ возникает при увеличении головки ПЖ более 26 мм, а тела и хвоста — более 22 мм. Однако следует отметить, что ультразвуковые симптомы неспецифичны, нередко сходны с эхографическими признаками панкреатита. Эхогенность опухо-

левой ткани может мало отличаться от окружающей нормальной ткани ПЖ, что также снижает диагностическую ценность исследования. Интерпретация результатов УЗИ облегчается, если опухоль выходит за пределы органа. Разрешающая способность УЗИ при раке ПЖ — выявление опухоли не менее 1,5–2 см в диаметре.

Классические рентгенологические методики при РПЖ имеют малую информативность. В целом, рентгенологические признаки считают поздними, так как их определяют при значительном размере опухоли и смещении, сдавлении или прорастании ею соседних органов — желудка, ДПК, общего жёлчного протока. Эти симптомы могут быть выявлены при обычном рентгенологическом исследовании желудка и ДПК с контрастированием бариевой взвесью, но чаще их определяют с помощью гипотонической дуоденографии. На РПЖ могут указывать дуоденостаз, смещение желудка кверху, кпереди и вправо, стеноз его выходного отдела, вдавление, инфильтрация в области задней стенки желудка, симптомы Кейза (дефект наполнения по малой кривизне желудка или дефект округлой формы по его задней стенке), стеноз ДПК, инфильтрация и изъязвление её стенок (рис. 18-13).

КТ (особенно с контрастированием при шаге 5 мм) точнее УЗИ позволяет выявлять опухолевое поражение ПЖ и состояние гепатобилиарной зоны, правильнее стадирует заболевание. КТ считают диагностической методикой выбора для этих целей. При КТ можно выявить опухоли более 1 см в диаметре, инвазию опухоли в соседние органы, прорастание верхнебрыжеечных и чревных сосудов, метастазы в

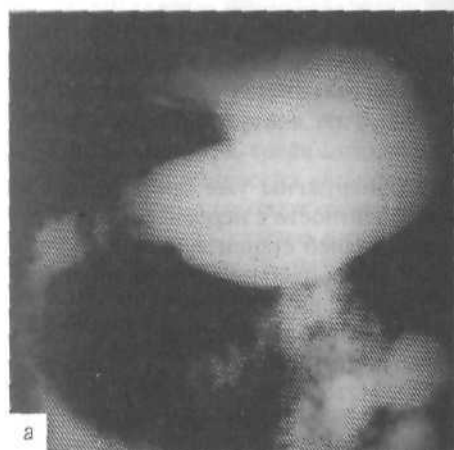


Рис. 18-13. Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с контрастированием бариевой взвесью.

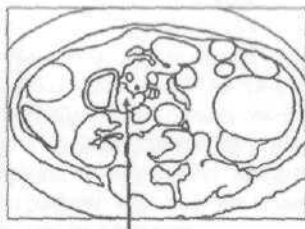
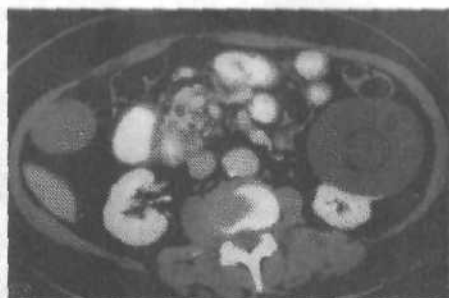
а — определяется сужение петли двенадцатиперстной кишки с супрастенотическим её расширением. Данные признаки характерны для рака головки поджелудочной железы, не исключается прорастание опухоли в двенадцатиперстную кишку; б — на «трёх часах» определяется сдавление медиальной стенки двенадцатиперстной кишки. Данные признаки характерны для узловой формы рака головки поджелудочной железы.

печени и других органах, расширение ГПП и общего жёлчного протока дистальнее опухоли. На РПЖ указывает локальное увеличение размеров органа, уменьшение парапанкреатической клетчатки, очаговый участок патологической плотности, увеличение регионарных лимфоузлов, бугристость контуров, расширение общего жёлчного протока, внутрипечёночных жёлчных протоков, увеличение жёлчного пузыря, симптом «силуэта» — отсутствие чётких границ соседних органов (рис. 18-14). Нерезектабельность предсказывают с помощью КТ в 100% случаев, а резектабельность — в 72%.

Радиологические критерии резектабельности:

- ♦ размер опухоли не более 2–3 см;
- ♦ отсутствие внепанкреатических метастазов и прямого распространения опухоли на верхнюю брыжеечную артерию и чревное сплетение (наличие жировой прослойки между опухолью и артериальными структурами);
- ♦ свободное от опухоли впадение верхнебрыжеечной вены в воротную.

МРТ позволяет обнаружить опухоль ПЖ менее 2 см в диаметре, локальную инвазию портальной вены, мелкие метастазы в печень. Диагностическая точность МРТ при диагностике опухолей ПЖ, распространяющихся за пределы органа, в том числе в диагностике метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов и печени, инвазии опухоли в крупные сосуды составляет 95,7%; 80,4%; 93,5% и 89,1% соответственно.



Опухолевые массы в головке поджелудочной железы

Рис. 18-14. Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Определяется образование в головке поджелудочной железы с нечётким бугристыми контурами.

Косвенные признаки опухоли могут быть обнаружены уже при проведении ФЭГДС — деформация и вдавление каменистой плотности с неровной поверхностью задней стенки антрального отдела желудка, задней стенки луковицы и внутренней стенки вертикального отдела ДПК; при её прорастании отмечают отсутствие перистальтики в области вдавления и изъязвление слизистой.

ЭРХПГ позволяет выявить опухоль в ПЖ (обычно более 2 см, иногда меньше), получить секрет ПЖ для цитологического, иммуноцитохимического, биомолекулярного исследования (К-газ, p53, p16 и DPC4). Метод обнаруживает опухоль во всех отделах ПЖ. Чувствительность ЭРХПГ при диагностике протокового рака приближается к 95%. Однако, несмотря на совершенствование методики, отмечают достаточно много ошибок, особенно при дифференцировании РПЖ и ХП. При обнаружении панкреатических протоков, имеющих неправильную форму и заканчивающихся сужением, вероятность протокового рака превышает 90%.

МРХПГ обладает существенно меньшей инвазивностью по сравнению с ЭРХПГ при сопоставимой диагностической ценности, чувствительности и специфичности. Единственный минус — невозможность забора панкреатического секрета для исследования.

При ЭРХПГ, МРХПГ выделяют 4 типа изменений.

- Обструктивный тип характерен для локализации опухоли в вирсунговом протоке или вблизи от него. При этом имеет место «обрыв» протока или полное отсутствие его изображения.
- Стенозирующий тип характеризуют ограниченным неравномерным стенозом ГПП, «изъязвленностью» его контуров с деструкцией боковых протоков, смещением ГПП с престенотическим его расширением. Аналогичную картину определяют и при ХП.
- Картина «оголённого» протока возникает при инфильтрации опухолью ГПП с обтурацией боковых протоков.
- Деструкция боковых ветвей при неизменённом ГПП имеет место, если опухоль расположена на периферии ПЖ. При этом нарушается рисунок боковых ветвей в области новообразования. При распаде опухоли контраст заполняет полость с неравномерными контурами.

Лапароскопия в качестве диагностического метода при РПЖ предложена как альтернатива диагностической лапаротомии для определения морфологии опухоли и её стадии. Кроме того, лапароскопия позволяет выявить небольшие метастазы в печени и по брюшине, получить асцитическую жидкость для последующего цитологического исследования и решить главный вопрос о резектабельности опухоли у конкретного больного. Лапароскопическими признаками нерезектабельности опухоли считают канцероматоз брюшины, метастазы в печень, органы

малого таза, прорастание в мезентериальные сосуды и зону печёчно-двенадцатиперстной связи.

В последние годы предложен метод лапароскопического ультразвукового исследования, позволяющий более точно осуществлять стадирование РПЖ. Чувствительность лапароскопического УЗИ в 1,8–2 раза выше, чем традиционного — трансабдоминального. Развитием принципа лапароскопической сонографии стало интраоперационное УЗИ, которое проводят для решения вопроса об объёме операции. Разработана аппаратура и техника проведения внутрисосудистого УЗИ, при котором эхолокацию проводят датчиком, введённым в нижнюю полую или портальную вену. Это исследование показано для выявления прорастания опухолю сосудов и чревного сплетения.

Отдельное место в диагностике РПЖ отводят ЭУС. Приближение датчика к ПЖ за счёт осмотра органа через стенку желудка и ДПК позволяет более детально изучить структуру органа, состояние протоковой системы и выявить опухоль размером до 5 мм. ЭУС среди методик визуализации ПЖ конкурирует с КТ и МРТ, а по ряду диагностических возможностей даже превосходит их. В частности ЭУС в настоящее время считают одним из лучших методов исследования, позволяющих точно определить стадию опухолевого процесса: точность установления стадии по TNM составляет 78–94% для T и 64–82% для N. По сравнению с КТ, метод ЭУС обладает большей диагностической точностью (97% против 73%), большей точностью в определении резектабельности опухоли (91% против 83%) и большей чувствительностью в обнаружении инвазии опухоли в крупные сосуды (91% против 64%).

Существенно повысило диагностическую ценность ЭУС введение методики пункционной аспирационной биопсии ПЖ. При очаговых образованиях ПЖ диаметром 3 мм, чувствительность и специфичность ЭУС при применении пункционной аспирационной биопсии ПЖ повышается до 80 и 100% соответственно. С учётом того, что при применении тонкоигольной аспирационной биопсии осложнения развиваются сравнительно нечасто (лёгкие формы панкреатита и локальные кровоизлияния), эта методика достаточно безопасна, и при этом высоко информативна в диагностике опухолей ПЖ, в том числе новообразований достаточно небольших размеров (до 5 мм). Её применение ограничивает только необходимость высочайшей квалификации специалистов, проводящих исследование.

Дифференциальная диагностика

Основные критерии дифференциальной диагностики РПЖ представлены в табл. 18-8.

Показания к консультации других специалистов

Всем больным РПЖ, находящимся под наблюдением хирургов и онкологов в предоперационном периоде и в процессе химиолучевого лечения показано консультативное наблюдение эндокринолога и гастроэнтеролога для наиболее адекватной коррекции эндо- и экзокринной панкреатической недостаточности. По этой же причине всем больным, оперированным по поводу РПЖ, необходимо динамическое наблюдение этих специалистов.

Пример формулировки диагноза

Рак головки поджелудочной железы (гистологически — умеренно дифференцированная протоковая аденокарцинома), стадия $T_2N_xM_0$.

Осложнения: механическая желтуха, гнойный холангит. Гепатоцеллюлярная недостаточность. Геморрагический синдром. Обструктивный панкреатит. Трофологическая недостаточность 2 степени по типу маразм.

Рак тела и хвоста поджелудочной железы (гистологически — высоко дифференцированная гигантоклеточная аденокарцинома), стадия $T_4N_1M_0$. Состояние

Таблица 18-8. Основные критерии дифференциальной диагностики рака ПЖ с другими заболеваниями

Признак или метод исследования	Рак ПЖ	Желчнокаменная болезнь	Хронический панкреатит	Киста ПЖ
Пол, возраст	Преимущественно после 50 лет, чаще у мужчин	Чаще женщины пожилого и среднего возраста	Чаще женщины старше 40 лет	Несколько чаще мужчины старше 40 лет
Похудание	Резкое похудание	Нет	Может быть выраженным	Умеренное
Слабость	Резкая, прогрессирующая	Отсутствует	Прогрессирует медленно	Умеренная
Аппетит	Резко снижен, отвращение к пище	Сохранён или несколько снижен	Ситофобия	Может быть ситофобия
Боли	Постоянные, прогрессирующие в левом подреберье, в верхней половине живота, не зависят от приёма пищи, облегчаются наркотиками	В правом подреберье, периодически жёлчные колики, купируются спазмолитиками, теплом	Тупые, могут быть приступообразные, интенсивные, усиливаются после еды, облегчаются голодом, холодом	Сходны с панкреатическими, плохо купируются
Зуд кожи	Интенсивный, изнуряющий	Неинтенсивный, периодический	Отсутствует	Нет
Тромбозы	Могут быть	Нет	Нет	Нет
Температура	Субфебрильная или нормальная	Высокая, может быть гектическая. Вне приступов — нормальная	Норма	нормальная или субфебрильная
Течение болезни	Прогрессирующее, короткий анамнез	Рецидивирующее, приступы жёлчной колики	Рецидивирующее, медленно прогрессирующее, часто длительный анамнез	Обычно зависит от течения основного заболевания (панкреатита)
Первые признаки болезни	Утомляемость, слабость, анорексия, похудание	Боли в правом подреберье, тошнота, горечь во рту	Боли в левом подреберье	Боли (дискомфорт) в эпигастрии, левом подреберье
Развитие желтухи	Постепенное, прогрессирующее	После болевого приступа быстрое, после прохождения камня быстро исчезает	Крайне редко	Редко
Цвет кожных покровов	От жёлто-зеленого до тёмно-зелёного, «землистого»	Чаще небольшая желтушность	Возможна гиперемия лица	Обычный или умеренная бледность
Жёлчный пузырь	Пальпируется, безболезненный, симптом Курвуазье	Чаще не пальпируется, область его резко болезненна, редко — симптом Курвуазье	Не пальпируется	Не пальпируется
С-мы Кера, Ортнера	Отрицательные	Положительные	Отрицательные	Отрицательные
Асцит	Редко в поздней стадии	Отсутствует	Крайне редко	Редко
Общий анализ крови	Анемия и лейкоцитоз, резко повышена СОЭ	Лейкоцитоз со сдвигом влево, умеренное повышение СОЭ	Возможен небольшой лейкоцитоз, повышена СОЭ	Умеренная анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ

Продолжение табл. 18-8

Билирубин крови	Резкое прогрессирующее увеличение, преимущественно за счёт прямого	Умеренное увеличение во время приступа, преимущественно за счёт прямого	Норма, редко небольшое повышение за счёт обеих фракций	Норма, иногда умеренно повышен за счёт прямого
Билирубин в моче	Стойко положительный	Периодически положительный	Отсутствует	Отсутствует
Кал	Стойко обесцвечен	Периодически светлый	«Панкреатический», иногда серый	Нормальный, может быть «панкреатическим»
Стеркобилин	Постоянно отсутствует	Периодически отрицательный, слабо положительный	Положителен	Положителен
Холестерин крови	Резко повышен	Норма или умеренно повышен	Норма	Норма
Амлаза крови, мочи	В норме или умеренно повышена	Норма	Повышена или норма	Норма или повышена, чаще в течение 2-3 нед после болевого приступа
Биохимические маркеры гепатита	В норме или активность умеренно повышена	В норме, реже показатели несколько повышены	Обычно норма, реже могут повышаться	Норма или умеренно повышены
Щелочная фосфатаза крови	Активность резко повышена	Активность повышена	Норма	Иногда умеренное повышение
Глюкоза крови	Прогрессирующее повышение, плохо корректируется	В норме	Может медленно повышаться или норма	Иногда умеренно повышена
СЕА, СА 19-9	Резко повышены	В норме	Чаще норма	Норма, редко — небольшое повышение
Ферменты ПЖ в содержимом ДПК	Снижены	Не изменены	Чаще снижены	При обострении панкреатита снижены, реже — норма
Мутации p53, K-ras	Обнаруживаются часто	Не выявляются	Выявляются редко	Выявляются редко
УЗИ (в т.ч. эндоскопическое), КТ	Очаговые изменения ПЖ	Камни в жёлчных путях	Уплотнение ткани ПЖ, кальцинаты, расширение протока, кисты	Эхонегативный очаг с ровными чёткими контурами, на КТ — признаки кисты
ЭРХПГ	Стеноз, обрыв вирсунгова протока, «оголённый» проток. При распаде опухоли полость её с «изъеденными» контурами. Значительное расширение холедоха	Камни в жёлчных путях, вирсунгов проток — норма. Может быть умеренное расширение общего жёлчного протока	Расширение протока ПЖ, симптом «цепи озёр»	При наличии связи с протоком заполняется полость кисты с ровными контурами

Окончание табл. 18-8

Ангиография	Окклюзия мелких артерий ПЖ, гиперваскуляризация, зубчатость стенок сосудов, их смещение	В норме	Гипо- или (реже) гиперваскуляризация	Симптом «кисти, держащей мяч»
Чреспечёночная холангиография	Обтурация общего жёлчного протока	Камни в жёлчных протоках и пузыре	Норма	Норма, редко — сдавление общего жёлчного протока
Сцинтиграфия ПЖ	«Немые» зоны	Норма	Диффузное снижение накопления радиофармпрепарата	«Немые» зоны
ФЭГДС	Иногда вдавление извне с инфильтрацией, прорастанием стенки желудка, ДПК	Норма	Редко — признаки увеличения головки ПЖ, симптом «манной крупы»	Вдавление извне стенки желудка, ДПК
Лапароскопия	Печень увеличена, жёлчный пузырь растянут. Иногда метастазы в печень, асцит. Увеличение части ПЖ, объёмное образование в ней	Печень несколько увеличена, жёлчный пузырь с воспалительными изменениями. ПЖ — норма (если нет «реактивного» панкреатита)	Диффузное увеличение, уплотнение ПЖ, печень чаще не изменена	Киста ПЖ, печень чаще нормального размера

после эксплоративной лапаротомии от 02. 2007, трёх курсов полихимиотерапии. Прогрессирование заболевания от 05. 2007, множественные метастазы в печень и лёгкие, канцероматоз брюшины.

Осложнения: асцит, левосторонний метастатический плеврит. Тромбоз селезёночной вены. Спленомегалия. Опухолевая интоксикация. Трофологическая недостаточность 3 степени по смешанному типу.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Излечение от РПЖ.

Стабилизация опухолевого процесса.

Профилактика осложнений.

Контроль симптомов, улучшение качества и продолжительности жизни.

Показания к госпитализации

Во всех случаях, когда есть подозрение на РПЖ, больных следует госпитализировать в онкологическое хирургическое отделение с целью верификации диагноза и определения тактики лечения.

Немедикаментозное лечение

Среди методик немедикаментозного лечения следует отметить диетическое питание, аналогичное тому, которое приводят при ХП (см. выше). В большинстве случаев больным показано проведение нутритивной поддержки (энтеральное, парентеральное или комбинированное питание). Некоторым больным проводят лучевую терапию, как правило сочетающуюся с химиотерапией (см. далее).

Медикаментозное лечение

Симптоматическая терапия включает купирование боли, коррекцию эндо- и экзокринной недостаточности (см. лечение ХП) и дезинтоксикационную терапию.

Купирование боли. Боли низкой интенсивности можно купировать с помощью ацетилсалициловой кислоты или парацетамола, при болях средней интенсивности назначают оральные опиаты (морфин по 20 мг 2 раза в сутки), к которым можно добавлять антигистаминные препараты. При более интенсивных болях наркотики вводят парентерально. Бензодиазепины (диазепам по 2 мг 3 раза в сутки) или хлорпромазин (по 25 мг 3 раза в сутки) дают синергический эффект по отношению к морфину у тревожных больных. Наиболее эффективно купируют боли наркотические анальгетики, однако их применение ограничено развитием широкого спектра побочных реакций, включающих сухость во рту, запоры, тошноту, рвоту, сонливость, возможность развития галлюцинаций и бреда, что в целом может значительно уменьшать качество жизни. Кроме того, длительное применение наркотических анальгетиков закономерно вызывает развитие физической и психической зависимости.

В качестве симптоматического лечения можно использовать антацидные препараты, блокаторы H_2 -рецепторов, ИПП, препараты панкреатических ферментов, небольшие дозы глюкокортикоидов. Для купирования зуда, связанного с желтухой, может быть назначен холестирамин или фенobarбитал. К купированию болевого абдоминального синдрома приводит химиотерапия (см. ниже).

Химиотерапия. До сих пор РПЖ относят к опухолям, резистентным к химио-лучевой терапии, поэтому основное внимание исследователей направлено на получение не только объективного эффекта в виде регрессии опухоли, но главным образом на улучшение качества жизни и её продление.

Ввиду ограниченности инструментальных методик регистрации регрессии опухоли, были предложены дополнительные показатели оценки эффективности противопухолевого лечения. Ведущим критерием считают качество жизни и её

продолжительность. Основное внимание уделяют купированию болевого синдрома и снижению суточной потребности в обезболивающих средствах. Клинические наблюдения показывают, что даже незначительное уменьшение размеров опухоли ПЖ, которое соответствует стабилизации болезни, может сопровождаться купированием болевого синдрома и улучшением общего физического статуса пациента.

В течение многих десятилетий в качестве стандартного препарата для паллиативного лечения рака ПЖ использовали фторурацил и его комбинации с другими цитостатиками. Эффективность монотерапии фторурацилом и различных комбинаций крайне низкая — от 0 до 20%, а медиана выживаемости составляет всего 5–6 мес. Из других цитостатиков, которые проявили противоопухолевую активность в режиме монотерапии при клинических испытаниях, следует отметить цисплатин, эпирубицин, митомицин, стрептозотозин, тегафур, объективный эффект которых колеблется в пределах 0–10%.

Наибольшую противоопухолевую активность при раке ПЖ проявляет гемцитабин — фторзамещённый аналог дезоксицитидина. На фоне монотерапии полную регрессию РПЖ отмечают в 1,4% случаев, частичную регрессию — в 10,6%. Симптоматический эффект в виде уменьшения болевого синдрома отмечают в 43% случаев после 4 курсов лечения. После первого курса терапии его регистрируют у трети больных. Общая выживаемость в течение 6 мес составляет 40%, в течение 9 мес — 20% и за период более года — 15% больных. Таким образом, гемцитабин можно считать наиболее перспективным препаратом для лечения генерализованного рака ПЖ и, несомненно, препаратом первой линии.

В последние годы предприняты попытки разработать новые, более эффективные комбинации противоопухолевых препаратов, каждый из которых в той или иной степени эффективен при РПЖ. Большинство применённых схем включают гемцитабин (табл. 18-9).

Таблица 18-9. Эффективность гемцитабина при раке поджелудочной железы

Схема лечения	Число больных	Эффект, %		Авторы
		объективный	симптоматический	
Гемцитабин (монотерапия)	3023	8–24	33	Storniolo et al., 1997
Гемцитабин + фторурацил	16	23	46	Hidalgo et al., 1999
Гемцитабин + фторурацил + кальция фолинат	21	19	59	Louvet et al., 1999
		33	35	Alabiso et al., 1999
		19	57	Rodriguez-Lescure et al., 1999
Гемцитабин + цисплатин + эпирубицин + фторурацил	26	69	6/26	Villa et al., 1999
Гемцитабин + цисплатин	37	11,5	57,1	Heinemann et al., 1999
Гемцитабин + доцетаксел	27	—	40,7	Kakolyris et al., 1999
	12	33	—	Jacobs et al., 1999
Гемцитабин + митомицин С	16	28,5	50	Гарин А.М. и др., 1999
Гемцитабин + иринотекан	57	23	35	Stathopoulos et al., 2002
GEMOX: Гемцитабин + оксалиплатин	62	30,6	37	Louvet et al., 2001
Гемцитабин + капецитабин	20	50	25	Fine et al., 2001
Гемцитабин + пеметрексед	39	15	59	Kindler et al., 2001

В заключение необходимо подчеркнуть, что, несмотря на кажущиеся скромные результаты применения гемцитабина при распространённом РПЖ, средняя по-

должительность жизни увеличилась с 4 до 8 мес, а клиническое улучшение общего состояния наступает более чем у половины больных.

Адьювантное и неоадьювантное лечение. Одним из направлений улучшения результатов при неоперабельном раке ПЖ считают сочетание лучевой терапии и перспективных противоопухолевых лекарств с объективным улучшением у 27% больных и медианой выживаемости в 8–15 мес при хорошей переносимости режима комбинированной терапии.

Первое применение дистанционной γ -терапии в дозе 40 Грей совместно с фторурацилом после радикальной операции (резекция ПЖ или панкреатэктомию) в течение двух лет показало увеличение медианы выживаемости вдвое (до 20 мес). Пятилетняя выживаемость увеличилась в 4 раза, достигнув 19% случаев. Адьювантное лечение с помощью химиотерапии без сопутствующего облучения ложа удалённой опухоли не даёт хороших результатов.

К сожалению, полноценное использование адьювантной терапии ограничено тем, что менее 20% больных операбельны на момент первичной диагностики. Поэтому максимальный результат от такого лечения может быть получен лишь у 4% больных из общего числа заболевших.

Интерес к неоадьювантной терапии РПЖ основан на том, что лишь небольшой процент больных обращается в клинику в ранней стадии болезни. Значительно чаще на момент первичной диагностики опухоль распространяется на окружающие ПЖ ткани, вовлекая парапанкреатическую клетчатку и соседние органы. Другое теоретическое обоснование применения предоперационного лечения — возможность предотвращения имплантационного метастазирования во время хирургического вмешательства.

Глобальной задачей неоадьювантного подхода служит попытка увеличить резектабельность опухоли до 40% (20% за счёт потенциально резектабельных больных и 20% за счёт нерезектабельных пациентов на момент первичной диагностики путём рестадирования).

Предоперационная лучевая (суммарно-очаговая доза 50,4 Грей) и химиотерапия (фторурацил + митомидин) при местно распространённом РПЖ позволяют выполнить радикальное хирургическое лечение у 56% больных с увеличением медианы выживаемости, оперированных больных в 1,5 раза (до 17–19 мес).

Хирургическое лечение

В настоящее время, оперативное лечение (резекция ПЖ) — единственно эффективный метод лечения РПЖ, однако опухоли резектабельны только на ранних стадиях (до 15% случаев РПЖ), а риск оперативного пособия чрезвычайно высок. В целом радикальное оперативное пособие удаётся выполнить всего лишь у 1–5% больных, что в первую очередь обусловлено поздней диагностикой опухоли. К радикальным операциям относят гастропанкреатодуоденальную резекцию, панкреатэктомию, дистальные комбинированные резекции ПЖ, расширенную субтотальную или тотальную панкреатикодуоденэктомию. Радикальные операции при РПЖ технически очень сложны, их следует проводить в крупных центрах и при участии высококвалифицированных хирургов. Летальность после этих операций составляет от 27% при дистальной резекции ПЖ до 17–39% при расширенной панкреатэктомии, пятилетняя выживаемость не превышает 8%. Последний факт обусловлен, прежде всего, тем, что у 50% больных в послеоперационном периоде возникает рецидив опухоли и у 90–95% пациентов в течение первого года после операции развиваются отдалённые метастазы.

Предоперационные представления о резектабельности предварительны. Окончательное решение принимают после интраоперационного осмотра органов брюшной полости для исключения отдалённых метастазов и местной распространённости процесса. Одна из наиболее частых причин нерезектабельнос-

ти опухоли, обнаруживаемых во время операции — опухолевая инфильтрация забрюшинной клетчатки, включая нервные сплетения и метастазирование в регионарные лимфатические узлы.

Панкреатодуоденальная резекция — основной тип радикальной операции при локализации опухоли в головке ПЖ. Удалённый при панкреатодуоденальной резекции анатомический препарат состоит из общего жёлчного протока, жёлчного пузыря, головки и шейки ПЖ, ДПК, проксимальной части тонкой кишки, малого и части большого сальника, дистальной половины желудка. Кроме того, иссечению подлежит паракавальная клетчатка, удаляют супрапилорические, инфрапилорические, передние и задние панкреатодуоденальные лимфатические узлы, лимфатические узлы гепатодуоденальной связки и по ходу общей печёночной артерии. Иссекают верхнебрыжеечную вену при изолированном опухолевом её поражении, или место её слияния с воротной веной. Лимфодиссекция улучшает прогноз, в то время как травматичность вмешательства увеличивается незначительно. Простое перечисление удалённых органов свидетельствует о сложнейшей технике этого оперативного вмешательства. Ведь хирургу ещё предстоит выполнить серию восстановительных манипуляций (панкреатоеюностомия, билиодигестивный анастомоз, гастроеюностомия и межкишечный анастомоз).

Необходимость в панкреатэктомии обоснована наличием мультифокальных очагов РПЖ и необходимостью более радикальной диссекции регионарных лимфатических узлов (узлы корня селезёнки, вокруг хвоста ПЖ). Несмотря на расширенный объём операции, отдалённые результаты лечения не лучше, чем при панкреатодуоденальной резекции, преимущественно за счёт развития тяжёлого сахарного диабета.

Расширенная панкреатодуоденальная резекция предусматривает удаление сегмента воротной вены и вовлечённых в опухолевый процесс артерий с васкулярной реконструкцией. Кроме того, удаляют забрюшинные лимфатические узлы от чревной артерии до бифуркации подвздошных артерий.

При нерезектабельной опухоли, наличии или угрозе возникновения желтухи, гастродуоденальной непроходимости, если предполагаемая продолжительность жизни больного составляет более 6–7 мес, производят паллиативные оперативные вмешательства, в частности наложение билиодигестивного или гастроеюнального шунта. При предполагаемой продолжительности жизни 1–2 мес показано эндоскопическое введение стента в жёлчные протоки. Установка эндопротеза вместо хирургического шунтирования (холедоходуоденостомия и гастрозентеростомия) также показана больным с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями и лицам старческого возраста. Она позволяет уменьшить число осложнений и смертность. Использование новых стентов из металлической сетки даёт возможность увеличить продолжительность их нахождения в протоках и снизить частоту возникновения холангита. Рецидивирование желтухи после установления стента чаще всего связано с его обтурацией вследствие сладжа жёлчи. В этом случае проводят замену стента. Предоперационное дренирование жёлчных протоков с целью уменьшения холестаза не приводит к увеличению продолжительности жизни больных. Методика дренирования с помощью ЭУС позволяет более точно произвести стентирование.

Пример паллиативной операции — введение этанола (50 мл) или фенола в зону чревного сплетения для купирования болевой абдоминального синдрома. Такой подход позволяет уменьшить боли или даже купировать их на короткое время, однако у $2/3$ пациентов болевой абдоминальный синдром рецидивирует в течение месяца. Существуют указания, что блокаду чревного сплетения можно выполнять повторно, однако эффективность следующих процедур более низкая. В целом блокада чревного сплетения более эффективна, чем применение наркотических анальгетиков в сроки до 6 нед. Появление методики нейролизиса чревного сплете-

ния с использованием эндоскопической техники (ЭУС) повысило эффективность вмешательства ввиду большой точности определения зоны введения этанола.

Для улучшения результатов хирургического лечения его комбинируют с химио- и лучевой терапией. Применяют эти методы не только после операции, но и интраоперационно (введение в воротную вену, печёночную артерию фторурацила, митомicina). Возможны различные схемы комбинации лучевой, химиотерапии и оперативного вмешательства, введение препаратов в ткань опухоли под контролем ЭУС.

В последние годы все чаще выполняют операции по трансплантации ПЖ, селективной трансплантации островковых и ацинарных клеток, что позволяет существенно улучшить качество жизни больных после панкреатэктомии по поводу ранних стадий негенерализованного РПЖ.

Примерные сроки нетрудоспособности

Всем больным РПЖ оформляют группу инвалидности. Трудоспособным может остаться только небольшое число больных с резектабельными опухолями при отсутствии прогрессирования опухолевого процесса в послеоперационном периоде, компенсации экзо- и эндокринной недостаточности.

Дальнейшее ведение

Специализированное лечение проводят в специализированных клиниках и онкологических диспансерах. Симптоматическую терапию проводят на дому, либо в отделениях общетерапевтического профиля. Необходимо консультативное наблюдение эндокринолога, гастроэнтеролога, а в ряде случаев и психоневролога.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Всех больных, которым показано специализированное лечение, информируют о заболевании, его стадии, риске оперативного и химиолучевого лечения. Должна быть объяснена необходимость сопутствующей заместительной терапии, существенно улучшающей качество жизни больных.

ПРОГНОЗ

Неблагоприятный. Пятилетняя выживаемость менее 2% у больных после комплексного лечения. Средняя продолжительность жизни после установления диагноза составляет менее 6 мес. У неоперабельных больных медиана жизни не превышает 4 мес. Следует отметить, что данный показатель самый низкий в сравнении со всеми опухолями прочих локализаций. Исключение составляет только серозная цистаденокарцинома, 50% больных могут быть излечены хирургическим путём, многие из них живут до 5 лет и более.

Заболевания желчевыводящих путей и печени

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дискинезии желчевыводящих путей включают все заболевания, связанные с нарушением моторики билиарного тракта, независимо от этиологии. Проявления этих заболеваний:

- ♦ дисфункция жёлчного пузыря;
- ♦ дисфункция сфинктера Одди.

Как и другие функциональные заболевания ЖКТ, функциональные заболевания желчевыводящих путей имеют интермиттирующее течение. Одна из трудностей диагностики функциональных расстройств билиарного тракта состоит в том, что даже объективно выявляемые нарушения часто не коррелируют с проявлением клинических симптомов.

Дисфункция жёлчного пузыря

Дисфункция жёлчного пузыря — это расстройство сократимости жёлчного пузыря (опорожнения или наполнения), которое проявляется болью билиарного типа. Причиной дискинезии жёлчного пузыря может выступать сужение пузырного протока, мышечная гипертрофия, хронические воспалительные заболевания жёлчного пузыря.

Эпидемиология

Распространённость дисфункции жёлчного пузыря неизвестна. Среди лиц, не имеющих УЗ-признаков ЖКБ, с сохранённым жёлчным пузырём билиарную боль отмечают у 7,6% мужчин и 20,7% женщин.

ПАТОГЕНЕЗ

Патофизиологические изменения:

- ♦ патология гладкомышечных клеток жёлчного пузыря;
- ♦ снижение чувствительности к нейрогормональным стимулам;
- ♦ нарушение координации жёлчного пузыря и пузырного протока;
- ♦ повышение сопротивления пузырного протока.

Факторы риска включают в себя нарушения гормональной регуляции (беременность, предменструальный синдром, соматостатинома), послеоперационные состояния (резекция желудка, наложение анастомозов, ваготомия), системные заболевания (сахарный диабет, гепатит, цирроз печени, целиакия, миотония, дистрофия).

Билиарная боль возникает, если сокращение жёлчного пузыря при увеличенном сопротивлении прохождению жёлчи в пузырном протоке не приводит к его опорожнению. Кроме того, опорожнение жёлчного пузыря может быть затруднено в результате нарушенной мышечной сократимости при отсутствии избыточного давления в жёлчном пузыре и протоках. У некоторых пациентов билиарная боль возникает при растяжении жёлчного пузыря до объёма, не вызывающего боль у здоровых, что связано с нарушением моторики и снижением порога чувствительности к болевым стимулам.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Повторяющиеся эпизоды умеренной или тяжёлой боли, локализованной в эпигастрии или правом подреберье и продолжающиеся 20 мин и более, по крайней мере, в течение 3 мес (боль определяют как умеренную, когда она нарушает ежедневную деятельность пациента и как тяжёлую, когда необходима незамедлительная медицинская консультация или медикаментозное купирование).

При гиперкинетических расстройствах возникают коликообразные боли различной интенсивности без иррадиации или с иррадиацией в правый бок, в спину, иногда в левую половину живота (при вовлечении протоковой системы поджелудочной железы). При гипокинезии — тупые боли в правом подреберье, чувство давления, распирания, усиливающееся при изменении положения тела и при увеличении внутрибрюшного давления, изменяющего градиент давления для тока жёлчи.

Боль может сочетаться с одним или несколькими следующими признаками: тошнота и рвота; иррадиация боли в спину или правую лопатку; возникновение боли после приёма пищи; возникновение боли в ночное время. Общими для разных форм дисфункции считают горечь во рту, вздутие живота, неустойчивый стул.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз дисфункции жёлчного пузыря устанавливают на основании расспроса больного, при котором необходимо выявить:

- повторяющиеся эпизоды умеренной или тяжёлой боли (отмечают однократное или многократное появление симптомов за предшествующие 12 мес);
- постоянный характер болей, снижение дневной активности пациентов и необходимость консультации у врача;
- нарушение функции жёлчного пузыря;
- отсутствие структурных нарушений, объясняющих данные симптомы.

Для оценки функции жёлчного пузыря проводят печёночные пробы, измерение уровня ферментов поджелудочной железы, ультрасонографию, ФЭГДС, ЭРХПГ, холесцинтиграфию с ^{99m}Tc , выполнение пробы с холецистокинином[®].

Дополнительными возможностями в визуализации желчевыводящих путей обладает МРТ:

- ♦ высококачественные многопроекционные изображения с возможностью построения трёхмерных изображений;
- ♦ высокая контрастность и разрешение (срезы от 1,5 мм);
- ♦ бесконтрастная визуализация протоковой системы;
- ♦ широкие возможности дифференциальной диагностики.

Использование МРХПГ позволяет визуализировать внутрипечёночные протоки (от уровня 4-го порядка) и внепечёночные жёлчные протоки до БДС.

При выявлении патологии назначают соответствующие исследования и лечение.

При отсутствии отклонений, выявляемых с использованием вышеперечисленных методов, выполняют холесцинтиграфию на фоне введения холецистокинина[®]. Если опорожнение жёлчного пузыря составляет менее 40%, то наиболее вероятен диагноз дисфункции жёлчного пузыря.

В случае нарушения опорожнения жёлчного пузыря, холецистэктомия считают наиболее подходящим методом лечения.

Если опорожнение жёлчного пузыря происходит нормально (более 40%), то проводят ЭРХПГ. При отсутствии камней и другой патологии в общих жёлчных протоках, выполняют манометрию сфинктера Одди.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Рекомендуют соблюдение диеты с исключением: жирной пищи, острой пищи, сырого лука и чеснока, алкоголя, томатного сока, а также обильного приёма любой пищи, т.е. рекомендовано частое дробное питание. При гиперкинетическом типе дисфункции должно быть резко ограничено потребление продуктов, стимулирующих сокращение жёлчного пузыря, — животных жиров, растительных масел, наваристых мясных, рыбных и грибных бульонов. При гипотонии жёлчного пузыря больные обычно хорошо переносят некрепкие мясные и рыбные бульоны, сливки, сметану, растительные масла, яйца всмятку. Растительное масло назначают по столовой ложке 2–3 раза в день за 30 мин до еды в течение 2–3 нед. Для предотвращения запоров рекомендуют блюда, способствующие опорожнению кишечника (морковь, тыква, кабачки, зелень, арбузы, дыни, чернослив, курага, груши, мёд).

Показано изменение образа жизни: нормализация массы тела, отказ от курения, исключение чрезмерных физических нагрузок (например, бег).

Медикаментозное лечение

В зависимости от типа дискинезии больному в качестве базисного средства назначают либо прокинетики (домперидон 10 мг 3–4 раза в сутки до клинического улучшения) либо спазмолитики (папаверин, пинаверия бромид, дротаверин, мебеверин). Эффективность спазмолитиков имеет дозозависимый характер, поэтому необходим индивидуальный подбор действенной дозы.

Желчегонные средства включают в себя холеретики и холекинетики.

К холеретикам относят:

- ♦ препараты, содержащие жёлчь или жёлчные кислоты: фестал[®], панзинорм-форте[®], холензим[®];
- ♦ синтетические препараты: никодин[®], оксафенамид;
- ♦ препараты растительного происхождения: артишока листьев экстракт, фламин[®], кукурузы столбики с рыльцами и др.

Холекинетики включают:

- ♦ магния сульфат[®];
- ♦ оливковое масло[®] и другие масла;
- ♦ сорбитол, ксилит[®] и др.

Холекинетики (магния сульфата 10–25% по 1–2 ст. л., раствор сорбитола 10% по 50–100 мл 2–3 раза в день за 30 мин до еды) лучше использовать, если требуется максимально быстрое воздействие на организм больного, причём эффект зависит от дозы препарата; если необходимо длительное курсовое лечение, то применяются желчесодержащие препараты; если необходимо одновременно и противовоспалительное действие, то выбор должен быть сделан в пользу синтетических препаратов (никодин[®] внутрь по 1–2 таблетки 3–4 раза в день до еды; курс лечения 10–14 дней), но курсовое лечение ими будет непродолжительным.

Использование препаратов, уменьшающих воспаление и висцеральную гипералгезию; рекомендуют ИПВП и низкие дозы трициклических антидепрессантов.

Хирургическое лечение. В настоящее время по результатам ряда исследований холецистэктомия сохраняет свою роль в лечении дисфункции жёлчного пузыря. Однако показанием для хирургического вмешательства часто служат данные полностью не стандартизированных и плохо воспроизводимых тестов с холецистокинином¹⁹. Тест с холецистокинином¹⁹ имеет низкую чувствительность и специфичность в диагностике дисфункции жёлчного пузыря ввиду субъективной оценки пациентом болевого ответа и возможности происхождения боли из других отделов ЖКТ, в частности из толстой кишки. Кроме того, необходимо принимать во внимание возможный плацебо-эффект холецистэктомии, поскольку очень часто наблюдается рецидивирование симптомов после вначале благоприятного эффекта холецистэктомии. По современным данным, в трети случаев неэффективность холецистэктомии может быть связана с ошибочной диагностикой. При отсутствии камней необходимо искать другие причины, вызывающие данную симптоматику.

В связи с этим представляется важным более тщательно оценивать необходимость холецистэктомии и более тщательно дифференцировать дисфункцию жёлчного пузыря от других гастроэнтерологических заболеваний со сходными симптомами.

Дисфункция сфинктера Одди

Дисфункция сфинктера Одди проявляется нарушением тонуса сфинктера ОЖП, главного панкреатического протока (ГПП) или общего сфинктера.

Моторная активность сфинктера Одди рефлекторно связана с активностью жёлчного пузыря, так как тонус сфинктера уменьшается во время сокращения жёлчного пузыря, что и обеспечивает координированную работу билиарной системы. Кроме того, жёлчный пузырь модулирует ответ сфинктера Одди на гормональную регуляцию. Нарушение моторной функции сфинктера после холецистэктомии может быть одной из причин абдоминальных болей и диспепсических явлений в послеоперационный период.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Дисфункцию сфинктера Одди обнаруживают у 1% больных, перенёсших холецистэктомию, и у 14% больных, предъявляющих жалобы, характерные для постхолецистэктомного синдрома.

ЭТИОЛОГИЯ

Причиной дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии считают структурные нарушения (часто стеноз), или мышечную дискинезию. Мышечная дискинезия сфинктера Одди наиболее часто проявляется гипертонусом сфинктера. Холецистэктомию в первые несколько месяцев после операции нередко сопровождает временное усиление тонуса сфинктера Одди.

ПАТОГЕНЕЗ

Нарушения функции сфинктера Одди и механизм развития боли при ДСО заключаются в развитии спазма сфинктерных мышечных волокон и повышении давления в системе жёлчных протоков или протока ПЖ. Конкретные факторы, вызывающие длительные спазмы сфинктера Одди, неизвестны. Вероятно, к ним можно отнести дуоденит, воспаление вокруг или в самом большом сосочке двенадцатиперстной кишки (папиллит или фиброз). Получены данные, указывающие на особенные повреждения неадренергических нехолинергических ингибирующих нейронов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют три клинико-лабораторных типа дисфункции сфинктера Одди в жёлчном сегменте (табл. 19-1). В основу диагностических критериев положены: приступ болей билиарного типа, три лабораторно-инструментальных признака: подъём АСТ или ЩФ в два раза и более при двукратном определении; замедление выведения контрастных веществ при ЭРПХГ (более 45 мин); расширение общего жёлчного протока более 12 мм (исследования проводят в период приступа).

Таблица 19-1. Классификация билиарной дисфункции сфинктера Одди.

Тип	Билиарная боль	Повышение АЛТ и/или ЩФ более 2 норм	Расширение общего жёлчного протока (2 мм)	Замедленное выделение контраста (45 мин)
1	+	+	+	+
2	+	+/-	+/-	+/-
3	+	-	-	-

Гипертонические расстройства сфинктера Одди в панкреатическом сегменте также разделяют на три типа.

- 1 тип панкреатической дисфункции сфинктера Одди (определённый). К этой группе относят больных с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом или типичными панкреатическими болями, при повышении уровня амилазы/липазы в два раза выше нормы (двукратно или более), расширенным протоком поджелудочной железы (>5 мм) и увеличенным временем поступления секрета по панкреатическому протоку (>10 мин).
- 2 тип панкреатической дисфункции сфинктера Одди (предположительный). Больные из этой группы имеют типичные панкреатические боли и один или два критерия из первого типа.
- 3 тип панкреатической дисфункции сфинктера Одди (возможный). Больные этой группы жалуются на панкреатические боли, но не имеют каких-либо расстройств, подтверждённых объективно (вирсунгодискинезия).

Пациенты с 1-м типом расстройств сфинктера Одди имеют структурные нарушения самого сфинктера или зоны фатерова соска (склероз); у больных со 2-м и 3-м типом выражены также и так называемые функциональные нарушения.

ДИАГНОСТИКА

При клинических симптомах дисфункции сфинктера Одди необходимо провести ультразвуковое исследование билиарного тракта, выполнить печёночные пробы, измерить уровень активности панкреатических ферментов. Если результаты проведённых исследований в пределах нормы, то выполняют ФЭГДС. Основной задачей при диагностике дисфункции сфинктера Одди должно быть исключение структурных изменений в зоне сфинктера, которые могут послужить причиной затруднения оттока жёлчи и сока ПЖ.

«Золотым стандартом» в распознавании дисфункции сфинктера Одди считают манометрию сфинктера Одди (с отдельным катетеризацией жёлчного и панкреатического сегментов). Диагностически значимым считают повышение уровня базального давления в сфинктере более 35 мм рт.ст. Кроме того, фиксируют другие нарушения двигательной функции: высокочастотные фазовые сокращения (тахидодия), обширные ретроградные сокращения, парадоксальный ответ на холецистокинин[®].

Диагностические исследования, уточняющие состояние сфинктера Одди**Скрининговые**

- Определение в крови активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, билирубина, амилазы, липазы.
- Проведение морфин-простигминового теста.
- УЗИ.
- Гепатобилисцинтиграфия.
- ФЭГДС.

Уточняющие

- ЭРХПГ.
- Манометрия сфинктера Одди (табл. 19-2).

Таблица 19-2. Показатели манометрии сфинктера Одди

Показатели	ОЖП	ГП	Патология (для ОЖП и ГП)
Давление в протоке, мм рт.ст.	7,4±1,7	8,0±1,6	
Базальное давление, мм рт.ст.	16,2±5,8 (8-26)	17,3±5,8 (8-26)	>40
Амплитуда фазовых волн, мм рт.ст.	136,5±25,9 (82-180)	127,5±21,5 (90-160)	>350
Длительность фазовых волн, с	4,7±0,9 (3-6)	4,8±0,7	
Частота фазовых волн, за 1 мин	5,7±1,4 (3-10)	5,8±1,5 (3-10)	>7
Пропульсивные комплексы, %			
Антеградные	55 (10-100)	53 (10-90)	~
Одновременные	34 (0-70)	35 (10-70)	~
Ретроградные	11 (0-40)	12 (0-40)	>50
Реакция на введение холецистокинина октапептида (20 нг/кг)	Расслабление сфинктера Одди		Сокращение сфинктера Одди

Дифференциальная диагностика**Некалькулезный холецистит**

Мужчины старше 55 лет, пациенты с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями: множественные травмы, повторные операции, сахарный диабет, инфаркт миокарда, полиорганная недостаточность и др.

Доминирует основное заболевание, билиарная колика имеет стёртое течение, необъяснимый сепсис.

Лейкоцитоз, в 1,5–2 раза повышение активности АСТ, АЛТ, ЩФ, концентрации билирубина.

Постхолецистэктомический синдром

Состояния, обусловленные техническими погрешностями операции (гемобилии, травматическая рубцовая стриктура общего жёлчного протока, оставленная патологическая культя пузырного протока, неустранённый холедохолитиаз, неликвидированный стеноз сфинктера Одди и др.).

Стеноз сфинктера Одди

Клинически проявляется жёлчными коликами.

Диаметр ОЖП > 12 мм, нарушение эвакуаторной функции ЖП > 45 мин.

Двукратное повышение активности АСТ, АЛТ, ЩФ, концентрации билирубина.

Частота подтверждения при манометрии 100% (повышение уровня базального давления > 40 мм рт.ст., низкая амплитуда сокращений).

ЛЕЧЕНИЕ**Немедикаментозное лечение**

Показано соблюдение диеты с исключением: жирной пищи, острой пищи, сырого лука и чеснока, алкоголя, приправ, томатного сока, обильного приёма пищи. Рекомендуют частое дробное питание (5–6 раз в день).

Изменение образа жизни: нормализация массы тела, отказ от курения, исключение чрезмерных физических нагрузок (например, бег).

Медикаментозное лечение

Для снятия спазма гладкой мускулатуры сфинктера Одди используют нитраты, антихолинергические средства, блокаторы медленных кальциевых каналов и миотропные спазмолитики (папаверин внутрь 40–60 мг, пинаверия бромид внутрь 50 мг, дротаверина внутрь 40–80 мг, мебеверин внутрь 200–400 мг 2 раза в сутки в течение 1–2 мес). Задача фармакотерапии спазма сфинктера Одди состоит в выборе фармакологического средства, избирательно воздействующего на билиарную систему и вызывающего минимум побочных эффектов. Имеющиеся данные свидетельствуют, что мебеверин обладает избирательным действием в отношении сфинктера.

Нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат) посредством образования в гладкомышечных клетках свободных радикалов окиси азота, которые активируют содержание цГМФ, приводят к расслаблению. Однако эти препараты обладают выраженными кардиоваскулярными и другими побочными эффектами. Развитие толерантности делает их непригодными для продолжительной терапии.

Неселективные блокаторы медленных кальциевых каналов (нифедипин, верапамил и др.) способны расслабить гладкую мускулатуру, в том числе и желчевыводящих путей, но это требует максимально высоких доз, что практически исключает использование этих препаратов из-за выраженных кардиоваскулярных эффектов.

Препарат гимекромон (принимают внутрь по 200–400 мг 3 раза в сутки перед едой, 1–2 мес) оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер жёлчного пузыря. Он эффективен у больных с дисфункцией желчевыводящих путей, обладает желчегонным действием, устраняет билиарную недостаточность, а также дисфункцию сфинктера Одди, его гипертонус, в том числе и у больных после холецистэктомии.

Хирургическое лечение

Показания для сфинктеротомии.

- Стеноз сфинктера Одди.
- Рецидивирующие панкреатиты, при которых отмечают положительный эффект от введения стента в панкреатический проток.
- Отсутствие эффекта от консервативной терапии дисфункции сфинктера Одди, если испробованы все медикаментозные варианты.

Эффективность папиллосфинктеротомии стеноза сфинктера Одди достигает 90%. Использование ботулинического токсина в виде инъекций в сфинктер уменьшает его давление, улучшает ток жёлчи и приносит облегчение, но эффект лечения неустойчивый. При панкреатическом типе дисфункции сфинктера Одди стандартной терапией считают оперативную сфинктеропластику.

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — заболевание, характеризующееся образованием конкрементов в жёлчном пузыре (холецистолитиаз), общем жёлчном протоке (холедохолитиаз), которое может протекать с симптомами жёлчной (билиарной, печёночной) колики в ответ на преходящую обструкцию камнем пузырного или общего жёлчного протока, сопровождающуюся спазмом гладких мышц и внутрипротоковой гипертензией.

К возможным осложнениям ЖКБ относят обтурацию камнем пузырного или общего жёлчного протоков, острый холецистит и холангит, вклинение камня в просвет большого сосочка двенадцатиперстной кишки, острый билиарный панкреатит, хронический холецистит.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В экологически развитых странах ЖКБ развивается у 10–15% населения. В возрасте от 21 года до 30 лет ЖКБ страдает 3–4% населения, от 41 года до 50 лет — 5%, старше 60 лет — до 20%, старше 70 лет — до 30%. Преобладающий пол — женский (2–5:1), хотя отмечается тенденция роста заболеваемости у мужчин.

Факторы, предрасполагающие к образованию жёлчных камней (в первую очередь, холестериновых):

- ♦ женский пол;
- ♦ возраст (чем старше пациент, тем выше вероятность ЖКБ);
- ♦ генетические и этнические особенности;
- ♦ характер питания — чрезмерное употребление жирной пищи с высоким содержанием холестерина, животных жиров, сахара, сладостей;
- ♦ беременность (многократные роды в анамнезе);
- ♦ ожирение;
- ♦ голодание;
- ♦ заболевания подвздошной кишки — синдром короткой толстой кишки, болезнь Крона и др.;
- ♦ применение некоторых лекарственных средств — клофибрата, эстрогенов, соматостатина и др.

ПРОФИЛАКТИКА

- Необходимо поддерживать оптимальный ИМТ и достаточный уровень физической активности. Малоподвижный образ жизни способствует формированию камней в жёлчном пузыре.
- Если предполагают вероятность быстрого снижения массы тела пациента (более 2 кг/нед на протяжении 4 нед и более), возможно назначение препаратов урсodeоксихолевой кислоты в дозе 8–10 мг/(кг×сут) для предотвращения образования камней. Подобное мероприятие предотвращает не только собственно образование камней, но и кристаллизацию холестерина и повышение индекса литогенности жёлчи.
- У больных, находящихся на длительном полном парентеральном питании, необходимо оценить целесообразность внутривенного введения холецистокинина в дозе 58 нг/(кг×сут). Холецистокинин предотвращает развитие сладж-феномена (предрасполагающего к образованию жёлчных камней) у этой группы тяжёлых больных.
- В некоторых случаях и только по строгим показаниям возможно проведение лапароскопической холецистэктомии при наличии бессимптомного камненосительства для предотвращения развития клинических проявлений ЖКБ или рака жёлчного пузыря. Показания к холецистэктомии при бессимптомном камненосительстве:
 - ♦ кальцифицированный («фарфоровый») жёлчный пузырь;
 - ♦ камни размером более 3 см;
 - ♦ предстоящее длительное пребывание в регионе с отсутствием квалифицированной медицинской помощи;
 - ♦ серповидно-клеточная анемия;
 - ♦ предстоящая трансплантация органов.
- Лучшая профилактика осложнений ЖКБ — своевременное оперативное лечение.

СКРИНИНГ

Проведение УЗИ показано лицам с повышенной вероятностью развития ЖКБ и рака жёлчного пузыря: пациентам с увеличенным ИМТ, ведущим малоподвижный образ жизни; больным, предъявляющим жалобы на ощущение дискомфорта в пра-

вой подрёберной и эпигастральной областях, а также всем пациентам, имеющим факторы риска ЖКБ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Жёлчные камни

- По локализации:
 - ✦ в жёлчном пузыре;
 - ✦ в общем жёлчном протоке;
 - ✦ в печёночных протоках.
- По количеству камней:
 - ✦ одиночные;
 - ✦ множественные.
- По составу:
 - ✦ холестериновые — содержат в основном холестерин, имеют круглую или овальную форму, слоистую структуру, диаметр от 4–5 до 12–15 мм; типичная локализация — жёлчный пузырь;
 - ✦ пигментные (билирубиновые) характеризуются малыми размерами, обычно множественные; жёсткие, хрупкие, совершенно гомогенные, располагаются как в жёлчном пузыре, так и в жёлчных протоках;
 - ✦ смешанные (обнаруживаются наиболее часто) — чаще множественные, самой разнообразной формы; в их состав входят холестерин, билирубин, жёлчные кислоты, белки, гликопротеиды, различные соли, микроэлементы.

ЖКБ по клиническому течению:

- ✦ латентная форма (каменосительство);
- ✦ первично-хронический холецистит;
- ✦ жёлчная колика;
- ✦ хронический рецидивирующий холецистит.

ДИАГНОСТИКА

Часто ЖКБ протекает бессимптомно (латентное течение наблюдается у 60–80% лиц с камнями в жёлчном пузыре и у 10–20% лиц с камнями в общем жёлчном протоке), а конкременты обнаруживают случайно при проведении УЗИ. Диагноз ЖКБ ставят на основании клинических данных (наиболее частый вариант у 75% больных — жёлчная колика) и результатов УЗИ.

План обследования

- Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование (выявление типичных признаков жёлчной колики, симптомов воспаления жёлчного пузыря).
- Проведение УЗИ в качестве первоочередного метода или других исследований, позволяющих визуализировать жёлчные камни. Однако даже если доступными методами камни не выявлены, вероятность их присутствия в общем жёлчном протоке оценивают как высокую при наличии следующих клиничко-лабораторных признаков:
 - ✦ желтухи;
 - ✦ расширения жёлчных протоков, в том числе внутрипечёночных, по данным УЗИ;
 - ✦ изменённых печёночных проб (общий билирубин, АЛТ, АСТ, гамма-ГТП, ЩФ; последняя повышается при возникновении холестаза вследствие обструкции общего жёлчного протока).
- Лабораторное исследование необходимо для выявления стойкой обструкции желчевыводящих путей или присоединения острого холецистита.

Одной из важных диагностических целей следует считать разграничение неосложнённого течения ЖКБ (бессимптомное камненосительство, неосложнённая

жёлчная колика) и присоединение возможных осложнений (острого холецистита, острого холангита и др.), требующих более агрессивной лечебной тактики.

Анамнез

Основное клиническое проявление ЖКБ — жёлчная колика (обычно вследствие проходящей обструкции камнем пузырного протока).

- Она характеризуется острыми висцеральными болями с локализацией в эпигастриальной или правой подрёберной области, реже боли возникают только в левой подрёберной области, прекардиальной области или нижней половине живота, что существенно затрудняет диагностику.
- У 50% больных боли иррадиируют в спину и правую лопатку, межлопаточную область, правое плечо, реже — в левую половину туловища.
- Продолжительность жёлчной колики составляет от 15 мин до 5–6 ч. Боли длительностью более 5–6 ч должны настораживать врача в отношении присоединения осложнений, прежде всего острого холецистита.
- Болевой синдром сопровождается повышенной потливостью, гримасой боли на лице и вынужденным положением — на боку с поджатыми к животу ногами. Иногда возникают тошнота и рвота.
- Возникновению боли могут предшествовать употребление жирной, острой, пряной пищи, алкоголя, физическая нагрузка, эмоциональные переживания.
- Боль связана с перерастяжением стенки жёлчного пузыря вследствие повышения внутрипузырного давления и спастического сокращения сфинктера Одди или пузырного протока.
- При жёлчной колике возможно повышение температуры тела, однако длительная и значительная гипертермия (выше 38 °C) в сочетании с симптомами интоксикации (астеновегетативный синдром, сухость и обложенность языка) обычно свидетельствуют о присоединении острого холецистита.
- Выявление желтухи обычно считают признаком обструкции жёлчевыводящих путей.

При сборе анамнеза необходимо особенно тщательно расспрашивать больного в отношении эпизодов болей в животе в прошлом, поскольку при прогрессировании ЖКБ эпизоды жёлчной колики рецидивируют, приобретают затяжной характер, интенсивность боли нарастает.

Возможны и неспецифические симптомы, например тяжесть в правой подрёберной области, метеоризм, диспепсические проявления.

Физикальное обследование

- Возможны выявление симптома мышечной защиты, усиление боли при пальпации в области правого подреберья и поколачивании краем ладони по правой рёберной дуге, а также симптома Мёрфи (непроизвольная задержка дыхания на высоте вдоха во время пальпации жёлчного пузыря из-за усиления болезненности).

Присоединение острого холецистита характеризуется появлением специфических воспалительных симптомов со стороны жёлчного пузыря (см. статью «Острый холецистит»).

Лабораторные исследования

Для неосложнённого течения ЖКБ изменения лабораторных показателей не характерны.

При развитии острого холецистита и сопутствующего холангита возможны появление лейкоцитоза ($11-15 \times 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ, повышение активности сывороточных аминотрансфераз, ферментов холестаза — ЩФ, ГГТ, уровня билирубина [до $51-120 \text{ мкмоль/л}$ ($3-7 \text{ мг\%}$)].

Обязательные лабораторные исследования

- **Общеклинические исследования:**
 - ♦ клинический анализ крови. Лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево не характерен для жёлчной колики. Обычно он возникает при присоединении острого холецистита или холангита;
 - ♦ ретикулоциты;
 - ♦ копрограмма;
 - ♦ общий анализ мочи;
 - ♦ глюкоза плазмы крови.
 - Показатели липидного обмена: общий холестерин крови, липопротеины низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности.
 - Функциональные пробы печени (их повышение связано с холедохолитиазом и обструкцией желчевыводящих путей):
 - ♦ АСТ;
 - ♦ АЛТ;
 - ♦ γ -глутамилтранспептидаза;
 - ♦ протромбиновый индекс;
 - ♦ щелочная фосфатаза;
 - ♦ билирубин: общий, прямой.
 - Ферменты поджелудочной железы: амилаза крови, амилаза мочи.
- Дополнительные лабораторные исследования**
- Функциональные пробы печени:
 - ♦ альбумин сыворотки крови;
 - ♦ электрофорез белков сыворотки;
 - ♦ тимоловая проба;
 - ♦ сулемовая проба.
 - Маркёры вирусов гепатита:
 - ♦ HB_sAg (поверхностный антиген вируса гепатита В);
 - ♦ анти- HB_c (антитела к ядерному антигену гепатита В);
 - ♦ анти- HCV (антитела к вирусу гепатита С).
 - Ферменты поджелудочной железы:
 - ♦ липаза крови.

Инструментальные исследования

При возникновении клинически обоснованного подозрения на ЖКБ в первую очередь необходимо проведение УЗИ. Диагноз ЖКБ подтверждают с помощью компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, ЭРХПГ.

Обязательные инструментальные исследования

- **УЗИ органов брюшной полости** — наиболее доступный метод с высокими показателями чувствительности и специфичности для выявления жёлчных конкрементов: для камней в жёлчном пузыре и пузырном протоке чувствительность УЗИ составляет 89%, специфичность — 97%; для камней в общем жёлчном протоке — чувствительность менее 50%, специфичность 95%. Необходим целенаправленный поиск:
 - ♦ расширения внутри- и внепечёночных жёлчных протоков;
 - ♦ конкрементов в просвете жёлчного пузыря и желчевыводящих путей;
 - ♦ признаков острого холецистита в виде утолщения стенки жёлчного пузыря более 4 мм и выявления «двойного контура» стенки жёлчного пузыря.
- **Обзорная рентгенография области жёлчного пузыря:** чувствительность метода для выявления жёлчных конкрементов составляет менее 20% ввиду их частой рентгенонегативности.

- ФЭГДС: проводят с целью оценки состояния желудка и двенадцатиперстной кишки, осмотра большого сосочка двенадцатиперстной кишки при подозрении на холедохолитиаз.

Дополнительные инструментальные исследования.

- Пероральная или внутривенная холецистография. Значимым результатом исследования можно считать «отключённый» желчный пузырь (внепечёночные жёлчные пути контрастируются, а пузырь не определяется), что свидетельствует об облитерации или закупорке пузырного протока.
- КТ органов брюшной полости (жёлчного пузыря, жёлчных протоков, печени, поджелудочной железы) с количественным определением коэффициента ослабления жёлчных камней по Хаунсфилду; метод позволяет косвенно судить о составе конкрементов по их плотности.
- ЭРХПГ — высокоинформативный метод изучения внепечёночных протоков при подозрении на камень общего жёлчного протока или для исключения других заболеваний и причин механической желтухи.
- Динамическая холесцинтиграфия позволяет оценить проходимость жёлчных протоков в тех случаях, когда затруднено проведение ЭРХПГ. У больных ЖКБ определяют уменьшение скорости поступления радиофармпрепарата в жёлчный пузырь и кишечник.
- Магнитно-резонансная холангиопанкреатография позволяет выявить невидимые при УЗИ камни в желчевыводящих путях. Чувствительность 92%, специфичность 97%.

Дифференциальный диагноз

Жёлчную колику необходимо дифференцировать от следующих состояний.

- Билиарного сладжа: иногда наблюдают типичную клиническую картину жёлчной колики. Характерно наличие жёлчного осадка в жёлчном пузыре при УЗИ.
- Функциональных заболеваний жёлчного пузыря и желчевыводящих путей: при обследовании не находят камней, обнаруживают признаки нарушения сократительной способности жёлчного пузыря (гипо- или гиперкинезия), спазм сфинктерного аппарата по данным прямой манометрии (дисфункция сфинктера Одди).
- Патологии пищевода: эзофагита, эзофагоспазма, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Характерны болевые ощущения в эпигастриальной области и за грудиной в сочетании с типичными изменениями при ФЭГДС или рентгенологическом исследовании верхних отделов ЖКТ.
- Язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Характерна боль в эпигастриальной области, иногда иррадиирующая в спину и уменьшающаяся после еды, приёма антацидов и антисекреторных препаратов. Необходимо проведение ФЭГДС.
- Заболеваний поджелудочной железы: острого и хронического панкреатита, псевдокисты, опухоли. Типична боль в эпигастриальной области, иррадиирующая в спину, провоцируемая приёмом пищи и часто сопровождающаяся рвотой. Постановке диагноза помогает выявление повышенной активности в сыворотке крови амилазы и липазы, а также типичных изменений по результатам методов лучевой диагностики. Следует учитывать, что ЖКБ и билиарный сладж могут приводить к развитию острого панкреатита.
- Заболеваний печени: характерна тупая боль в правой подрёберной области, иррадиирующая в спину и правую лопатку. Боль обычно постоянная (что нетипично для болевого синдрома при жёлчной колике) и сопровождается увеличением и болезненностью печени при пальпации. Постановке диагноза помогают определение в крови ферментов печени, маркёров острых гепатитов и визуализирующие исследования.
- Заболеваний толстой кишки: синдрома раздражённого кишечника, воспалительных поражений (особенно при вовлечении в патологический процесс

печёночного изгиба толстой кишки). Болевой синдром часто обусловлен моторными нарушениями. Боль часто уменьшается после дефекации или отхождения газов. Отличить функциональные изменения от органических позволяют колоноскопия или ирригоскопия.

- Заболеваний лёгких и плевры. Характерны проявления плеврита, часто связанные с кашлем и одышкой. Необходимо проведение рентгенологического исследования грудной клетки.
- Патологии скелетных мышц. Возможна боль в правом верхнем квадранте живота, связанная с движениями или принятием определённого положения. Пальпация рёбер может быть болезненной; усиление боли возможно при напряжении мышц передней брюшной стенки.

Показания к консультации других специалистов

- Консультация хирурга необходима при наличии показаний к оперативному лечению ЖКБ для решения вопроса о способе оперативного вмешательства.
- Больных с предполагаемыми функциональными нарушениями следует направить на консультацию к психоневрологу.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели терапии

- Удаление жёлчных камней (либо самих камней из желчевыводящих путей, либо жёлчного пузыря вместе с конкрементами).
- Купирование клинической симптоматики без хирургического вмешательства (при наличии противопоказаний к оперативному лечению).
- Предотвращение развития осложнений, как ближайших (острый холецистит, острый панкреатит, острый холангит), так и отдалённых (рак жёлчного пузыря).

Причины основных ошибок ведения больных с ЖКБ заключаются в недооценке повторных эпизодов жёлчной колики как серьёзного показания к проведению оперативного лечения заболевания, что ведёт к развитию острых и хронических осложнений ЖКБ, высокой смертности больных от ЖКБ.

Показания к госпитализации

В хирургический стационар:

- ♦ рецидивирующие жёлчные колики;
- ♦ острый и хронический холецистит и их осложнения;
- ♦ острый билиарный панкреатит.

В гастроэнтерологический стационар:

- ♦ хронический калькулёзный холецистит — для детального обследования и подготовки к оперативному или консервативному лечению;
- ♦ обострение ЖКБ и состояние после холецистэктомии (хронический билиарный панкреатит, дисфункция сфинктера Одди).

Продолжительность стационарного лечения: хронический калькулёзный холецистит — 8–10 дней, хронический билиарный панкреатит (в зависимости от тяжести заболевания) — 21–28 дней.

Лечение включает в себя диетотерапию, применение лекарственных средств, методов дистанционной литотрипсии и оперативное вмешательство.

Немедикаментозное лечение

Диетотерапия: при всех стадиях рекомендуют 4–6-разовое питание с исключением продуктов, которые усиливают желчеотделение, секрецию желудка и поджелудочной железы. Исключают копчёности, тугоплавкие жиры, раздражающие приправы. Диета должна включать большое количество растительной клетчатки с добавлением отрубей, что не только нормализует перистальтику кишечника, но и

уменьшает литогенность жёлчи. При жёлчной колике необходим голод в течение 2–3 дней.

Лекарственная терапия

Пероральная литолитическая терапия — единственный эффективный консервативный метод лечения ЖКБ. Для растворения камней применяют препараты жёлчных кислот: урсодеоксихолевую кислоту и хенодеоксихолевую кислоту.

- Урсодеоксихолевая кислота замедляет всасывание холестерина в кишечнике и способствует переходу холестерина из камней в жёлчь.
- Хенодеоксихолевая кислота тормозит синтез холестерина в печени и также способствует растворению холестериновых камней.

Лечение препаратами жёлчных кислот проводят и контролируют амбулаторно.

Жёсткие критерии отбора больных делают этот метод доступным для очень небольшой группы пациентов с неосложнённым течением заболевания — примерно для 15% с ЖКБ. Высокая стоимость также ограничивает применение этого метода.

Наиболее благоприятные условия для исхода пероральной литотрипсии складываются:

- ♦ в ранних стадиях заболевания;
- ♦ при неосложнённом течении ЖКБ, редких эпизодах жёлчной колики, умеренном болевом синдроме;
- ♦ при наличии чистых холестериновых камней («всплывают» при проведении пероральной холецистографии);
- ♦ при наличии в пузыре некальцифицированных камней (коэффициент ослабления при КТ менее 70 единиц по Хаунсфилду);
- ♦ при размерах камней не более 15 мм (при сочетании с ударно-волновой литотрипсией — до 30 мм), наилучшие результаты отмечают при диаметре конкрементов до 5 мм;
- ♦ при единичных камнях, занимающих не более 50% жёлчного пузыря;
- ♦ при сохранённой сократительной функции жёлчного пузыря.

Противопоказания к применению консервативной терапии ЖКБ.

- Осложнённая ЖКБ, в том числе острый и хронический холецистит, так как больному показаны быстрая санация жёлчных путей и проведение холецистэктомии.
- Отключенный жёлчный пузырь.
- Частые эпизоды жёлчной колики.
- Беременность.
- Выраженное ожирение.
- Открытая язва желудка или двенадцатиперстной кишки.
- Сопутствующие заболевания печени — острый и хронический гепатит, цирроз печени.
- Хроническая диарея.
- Карцинома жёлчного пузыря.
- Наличие в жёлчном пузыре пигментных и обызвествлённых холестериновых камней.
- Камни диаметром более 15 мм.
- Множественные камни, занимающие более 50% просвета жёлчного пузыря.

Больным назначают хенодеоксихолевую кислоту в дозе 15 мг/(кг×сут) или урсодеоксихолевую кислоту в дозе 10 мг/(кг×сут) однократно всю дозу вечером перед сном, запивая большим количеством воды. Наиболее эффективная и часто рекомендуемая схема лечения — сочетание приёма одновременно хенодеоксихолевой кислоты в дозе 7–8 мг/кг и урсодеоксихолевой кислоты в дозе 7–8 мг/кг однократно на ночь.

Длительность лечения колеблется от 6 до 24 мес при непрерывном приёме препаратов. Независимо от эффективности литолитической терапии она ослабляет выраженность болевого синдрома и уменьшает вероятность развития острого

холецистита. Лечение проводят под контролем состояния камней по данным УЗИ каждые 3–6 мес. После растворения камней УЗИ повторяют через 1–3 мес.

После растворения камней рекомендуют приём урсodeоксихолевой кислоты в течение 3 мес в дозе 250 мг/сут.

Отсутствие положительной динамики по данным УЗИ через 6 мес приёма препаратов свидетельствует о неэффективности пероральной литолитической терапии и указывает на необходимость её прекращения.

Антибактериальная терапия. Показана при остром холецистите и холангите.

Хирургическое лечение

При бессимптомном течении ЖКБ, а также при единичном эпизоде жёлчной колики и нечастых болевых эпизодах наиболее оправдана выжидательная тактика. При наличии показаний в этих случаях возможно проведение пероральной литотрипсии.

Показания к хирургическому лечению при холецистолитиазе:

- ♦ наличие крупных и мелких конкрементов в жёлчном пузыре, занимающих более 50% его объёма;
- ♦ течение заболевания с частыми приступами жёлчных колик, независимо от размеров конкрементов;
- ♦ отключённый жёлчный пузырь;
- ♦ ЖКБ, осложнённая холециститом и/или холангитом;
- ♦ сочетание с холедохолитиазом;
- ♦ ЖКБ, осложнённая развитием синдрома Мирицци;
- ♦ ЖКБ, осложнённая водянкой, эмпиемой жёлчного пузыря;
- ♦ ЖКБ, осложнённая перфорацией, пенетрацией, свищами;
- ♦ ЖКБ, осложнённая билиарным панкреатитом;
- ♦ ЖКБ, сопровождающаяся нарушением проходимости общего жёлчного протока.

Методы хирургического лечения: лапароскопическая или открытая холецистэктомия, эндоскопическая папиллосфинктеротомия (показана при холедохолитиазе), экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия.

Характеристика всех методов приведена в табл. 19-3.

Таблица 19-3. Сравнительная характеристика различных вмешательств на жёлчном пузыре при ЖКБ

Метод	Описание	Преимущества	Недостатки
Холецистэктомия	Удаление жёлчного пузыря и камней	Приводит к полному излечению от заболевания, предотвращает рецидивы, возможность развития рака жёлчного пузыря. Метод оптимален для лечения острого холецистита	
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия	Доступ к желчевыводящим путям через эндоскоп, введённый через рот; с помощью специальных инструментов проводят сфинктеротомию и извлечение камня из общего жёлчного протока	Диагностический стандарт при холедохолитиазе; сокращение сроков пребывания в стационаре; более короткий период выздоровления; может быть также применён при остром холангите	
Ударно-волновая литотрипсия	Локальное подведение волн с высокой энергией приводит к размельчению камней	Неинвазивный метод лечения	Осложнения: жёлчная колика, острый холецистит, панкреатит, холедохолитаз с развитием механической желтухи, микро- и макрогематурия, гематомы печени, жёлчного пузыря

Холецистэктомия. При бессимптомном камненосительстве она не показана, поскольку риск операции превышает риск развития симптоматики или осложнений. Однако в ряде случаев проведение лапароскопической холецистэктомии считают оправданным даже при отсутствии клинических проявлений.

При наличии симптоматики ЖКБ, особенно частой, показана холецистэктомия. Следует отдавать предпочтение лапароскопическому варианту в максимально возможном числе случаев (меньшая выраженность болевого синдрома, сокращение сроков пребывания в стационаре, меньшая травматичность, более короткий послеоперационный период, лучший косметический результат).

Вопрос о сроках проведения холецистэктомии при остром холецистите до настоящего момента остаётся дискуссионным. Традиционным считается отсроченное (через 6–8 нед) оперативное лечение после проведения консервативной терапии с обязательным назначением антибиотиков для купирования острого воспаления. Однако получены данные, свидетельствующие о том, что ранняя (в течение нескольких дней от начала заболевания) лапароскопическая холецистэктомия сопровождается той же частотой осложнений, но позволяет существенно сократить сроки лечения.

Абсолютных противопоказаний к проведению лапароскопических манипуляций практически нет. К относительным противопоказаниям относят острый холецистит при длительности заболевания более 48 ч, перитонит, острый холангит, обтурационную желтуху, внутренние и наружные жёлчные свищи, цирроз печени, коагулопатию, неразрешившийся острый панкреатит, беременность, патологическое ожирение, тяжёлую лёгочно-сердечную недостаточность.

Ударно-волновая литотрипсия применяется весьма ограниченно, так как имеет достаточно узкий спектр показаний, ряд противопоказаний и осложнений. Экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию применяют в следующих случаях.

- Наличие в жёлчном пузыре не более трёх камней общим диаметром менее 30 мм.
- Наличие конкрементов, «всплывающих» при проведении пероральной холецистографии (характерный признак холестериновых камней).
- Функционирующий жёлчный пузырь по данным пероральной холецистографии.
- Сокращение жёлчного пузыря на 50% по данным скинтиграфии.

Следует учитывать, что без дополнительного лечения урсоедоксихолевой кислотой частота рецидивов камнеобразования достигает 50%. Кроме того, метод не предотвращает возможности развития рака жёлчного пузыря в будущем.

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия показана в первую очередь при холедохолитиазе.

Консультации специалистов по поводу лечения

Консультация хирурга — решение об оперативном лечении ЖКБ.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Все больные ЖКБ подлежат диспансерному наблюдению в амбулаторно-поликлинических условиях. Особенно тщательно необходимо наблюдать пациентов с бессимптомным камненосительством. Показана тщательная клиническая оценка анамнеза и физикальных признаков. При появлении какой-либо динамики проводят лабораторное обследование и УЗИ. Аналогичные мероприятия осуществляют при наличии в анамнезе единичного эпизода жёлчной колики.

При проведении пероральной литолитической терапии необходим регулярный контроль состояния конкрементов с помощью УЗИ. В случае терапии хенодеоксихолевой кислотой рекомендуется контроль функциональных проб печени 1 раз в 2–4 нед.

ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНОГО

Больного следует проинформировать относительно природы его заболевания и возможных осложнений. Следует рекомендовать определённый режим и характер питания. При пероральной литолитической терапии необходимо обосновать длительность лечения и возможность его неудачи. Важно убедить больного в необходимости своевременной плановой операции и дать информацию о возможности её лапароскопического варианта.

ПРОГНОЗ

Эффективность консервативного лечения оказывается довольно высокой: при правильном отборе больных полное растворение камней наблюдают через 18–24 мес у 60–70% пациентов, однако нередки рецидивы заболевания.

ОСТРЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Острый холецистит — острое воспаление стенки жёлчного пузыря.

- В подавляющем большинстве случаев острый холецистит развивается при обтурации пузырного протока камнем, что провоцирует повышение внутрипузырного давления. Таким образом, острый холецистит является самым частым осложнением желчнокаменной болезни.
- Бескаменный холецистит может быть спровоцирован большими оперативными вмешательствами, множественными травмами, обширными ожогами, недавними родами, сепсисом, сальмонеллёзом, длительным голоданием, полным парентеральным питанием.

КОД ПО МКБ-10

K81 Холецистит.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Чаще болеют женщины старше 40 лет, страдающие ожирением. Бескаменный холецистит чаще развивается у мужчин.

ПРОФИЛАКТИКА

При развитии клинических проявлений, связанных с наличием камней в жёлчном пузыре, необходимо рассмотреть возможность проведения холецистэктомии (оптимально с помощью эндоскопических методик) в плановом порядке для профилактики развития жёлчной колики и острого холецистита.

СКРИНИНГ

Специфических мероприятий не разработано. Тем не менее при наличии дискомфорта в правом подреберье или эпигастральной области желательны проведение УЗИ органов брюшной полости для своевременного обнаружения конкрементов в жёлчном пузыре и/или желчевыводящих путях.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Катаральный холецистит — воспаление ограничено слизистой и подслизистой оболочками.
- Флегмонозный холецистит — гнойное воспаление с инфильтрацией всех слоёв жёлчного пузыря. Возможно изъязвление слизистой оболочки с последующей экссудацией воспалительной жидкости в околопузырное пространство.
- Гангренозный холецистит — частичный или тотальный некроз стенки жёлчного пузыря. При перфорации стенки пузыря жёлчь истекает в брюшную полость (гангренозно-перфоративный холецистит).

- Отдельно выделяют эмфизематозный холецистит. Он может быть калькулёзным и бескаменным и характеризуется скоплением газа в жёлчном пузыре вследствие размножения анаэробной микрофлоры.

Осложнения острого холецистита:

- ♦ эмпиема жёлчного пузыря — гнойное воспаление жёлчного пузыря, сопровождающееся скоплением значительного количества гноя в его полости;
- ♦ околопузырный абсцесс;
- ♦ перфорация пузыря;
- ♦ перитонит;
- ♦ механическая желтуха;
- ♦ холангит;
- ♦ жёлчные свищи (наружные или внутренние);
- ♦ острый панкреатит.

ДИАГНОСТИКА

План обследования

Диагноз острого холецистита следует подозревать при наличии типичных болей (жёлчная колика) в сочетании с результатами физикального, лабораторного и инструментального методов обследования (УЗИ, ФЭГДС, рентгенологическое исследование).

Анамнез и физикальное обследование

Острый холецистит на фоне желчнокаменной болезни (калькулёзный холецистит)

Основными проявлениями выступают следующие.

- **Боль (жёлчная колика)** локализуется в эпигастриальной или правой подрёберной области, иррадирует в спину ниже угла правой лопатки, правое плечо, реже в левую половину туловища. Боль возникает ночью или рано утром, нарастает до определённой интенсивности и сохраняется в течение 30–60 мин. Возникновению боли могут предшествовать употребление жирной, острой, пряной пищи, алкоголя, эмоциональные переживания. Болевой синдром сопровождается повышенной потливостью, гримасой боли на лице и вынужденным положением — на боку с поджатыми к животу ногами.
- **Лихорадка** — чаще субфебрильная, реже достигает фебрильных значений (при деструктивных формах холецистита или в связи с осложнениями). Гектическая лихорадка, сопровождающаяся выраженной потливостью, сильным ознобом, часто указывает на гнойное воспаление (эмпиему жёлчного пузыря, абсцесс). У ослабленных больных и лиц пожилого возраста температура тела даже при гнойном холецистите может оставаться субфебрильной, а иногда даже нормальной вследствие пониженной реактивности.
- Другие симптомы — отрыжка горечью или постоянный горький привкус во рту; возможны чувство распирания в верхней половине живота, вздутие кишечника, нарушение стула, тошнота, рвота жёлчью.
- Желтуха не характерна, однако возможна при затруднении оттока жёлчи из-за скопления слизи, эпителия, обтурации общего жёлчного протока конкрементами или при развившемся холангите.

При сборе анамнеза необходимо особенно внимательно расспросить больного по следующим пунктам:

- ♦ характер, продолжительность, локализация и иррадиация боли;
- ♦ сопутствующие симптомы, например лихорадка, озноб, тошнота, рвота;
- ♦ наличие в анамнезе эпизодов жёлчной колики;

- ♦ возраст больного (поскольку в пожилом и старческом возрасте чаще возникают осложнения);
- ♦ наличие сахарного диабета (при этом заболевании чаще развивается гангренозный холецистит).

При физикальном обследовании необходимо проводить:

- ♦ оценку общего состояния;
- ♦ осмотр кожи и видимых слизистых оболочек (особенно внимательно нужно осматривать склеры, конъюнктиву и уздечку языка) и кожных покровов для своевременного выявления желтухи;
- ♦ определение напряжения мышц передней брюшной стенки, особенно в правой подреберной и эпигастральной областях;
- ♦ пальпацию правой подреберной области с целью выявления увеличенного жёлчного пузыря с одновременной проверкой симптомов воспаления жёлчного пузыря (чувствительность положительного симптома Образцова–Мёрфи при остром холецистите составляет 92%, специфичность — 48%);
- ♦ измерение температуры тела.

У больных с острым холециститом можно обнаружить следующие признаки.

- Симптомы воспаления жёлчного пузыря, к которым относят следующие:
 - ♦ симптом Мёрфи — резкая боль при давлении на область правого подреберья на высоте вдоха (в другой интерпретации: непроизвольная задержка дыхания на вдохе из-за резкой болезненности при давлении на область правого подреберья);
 - ♦ симптом Кера — боль при пальпации правого подреберья;
 - ♦ симптом Ортнера — болезненность при поколачивании по правой рёберной дуге;
 - ♦ симптом де Мюсси–Георгиевского (френикус-симптом) — болезненность при надавливании пальцем между ножками правой грудинно-ключично-сосцевидной мышцы.
- Симптом Щёткина–Блюмберга становится положительным при вовлечении в воспалительный процесс брюшины (перитонит).

Острый холецистит при отсутствии желчнокаменной болезни (бескаменный холецистит) характеризуется более частым развитием осложнений и более высокой летальностью.

- Острый холецистит следует предполагать у больных, находящихся в критическом состоянии.
- Необходимо помнить, что в этом случае клиническая картина может быть стёртой: болевой синдром часто отсутствует.

Лабораторные исследования

Обязательные лабораторные исследования

- Клинический анализ крови: лейкоцитоз, умеренный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ.
- Глюкоза сыворотки крови.
- Общий белок и белковые фракции.
- Холестерин сыворотки крови.
- Билирубин и его фракции: при остром холецистите возможно небольшое повышение.
- Аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ): активность может быть увеличена.
- γ -Глутамилтранспептидаза: активность её может быть повышена в рамках синдрома холестаза в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ).
- Щелочная фосфатаза.

- Амилаза сыворотки крови: значимо превышение в 2 раза и более, что важно при проведении дифференциального диагноза и чаще всего связано с панкреатитом при ущемлении камня в большом дуоденальном сосочке.
- Общий анализ мочи.

Инструментальные исследования

Обязательные инструментальные исследования

- УЗИ органов брюшной полости: на фоне ЖКБ обнаруживают конкременты, утолщение стенки жёлчного пузыря (более 3 мм), удвоение контура стенки жёлчного пузыря, скопление жидкости около него. Возможна пристеночная негомогенность, связанная с воспалительными изменениями слизистой оболочки, наложением фибрина, воспалительного детрита. При эмпиеме жёлчного пузыря в его полости обнаруживают средней эхогенности структуры без акустической тени (гной).
- ФЭГДС проводят с целью исключения язвенной болезни как возможной причины болевого синдрома; необходим осмотр большого дуоденального сосочка.
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки для исключения патологии лёгких и плевры.

Дополнительные методы исследования

- Компьютерная томография как альтернатива УЗИ.
- МРТ билиарных путей.
- Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) для исключения холедохолитиаза, а также при подозрении на опухолевую природу поражения желчевыводящих путей.

Дифференциальный диагноз

- Острый холангит клинически характеризуется триадой Шарко (боль в верхнем правом квадранте живота, лихорадка, желтуха) или пентадой Рейно (триада Шарко + артериальная гипотензия и нарушения сознания). Активность АЛТ и АСТ может достигать 1000 ЕД/л.
- Острый аппендицит, особенно при высоком расположении слепой кишки.
- Острый панкреатит: характерны боль в эпигастриальной области, иррадиирующая в спину, тошнота, рвота, повышение активности в крови амилазы и липазы.
- Правосторонний пиелонефрит: болезненность при пальпации правого рёберно-позвоночного угла, признаки инфекции мочевыводящих путей.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: боль в правой подрёберной или эпигастриальной области; осложнившаяся перфорацией язва может по клиническим проявлениям напоминать острый холецистит.
- Другие заболевания: патология лёгких и плевры, острый вирусный гепатит, острый алкогольный гепатит, нижнедиафрагмальный инфаркт миокарда, ишемия в бассейне брыжеечных сосудов, гонококковый перигепатит, абсцесс или опухоль печени.

Показания к консультации других специалистов

- Хирург — во всех случаях при подозрении на острый холецистит.
- Смежные специалисты (пульмонолог, кардиолог, инфекционист, гастроэнтеролог) — при затруднениях в дифференциальном диагнозе.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- Предотвращение развития осложнений и летального исхода, для чего в первую очередь необходимо своевременно решить вопрос об оперативном лечении острого холецистита.

- Уменьшение выраженности воспалительного процесса — антибактериальная терапия, противовоспалительные средства.
- Симптоматическое лечение: обезбоживание, восстановление водно-электролитного баланса.

Показания к госпитализации

Все больные с острым холециститом подлежат госпитализации в хирургическое отделение.

Немедикаментозное лечение

Режим

Постельный.

Диета

Необходимая составляющая консервативной терапии при остром холецистите — голод.

Лекарственная терапия

При остром холецистите любой тяжести должна быть начата консервативная терапия антибактериальными, противовоспалительными и дезинтоксикационными средствами.

Антибактериальная терапия. Целесообразность антибактериальной терапии во всех случаях острого холецистита, хотя и остаётся под вопросом, признаётся большинством ведущих специалистов. Выбор препарата зависит от вида возбудителя, обнаруженного при посеве жёлчи, его чувствительности к антибиотикам, а также от способности антибактериального препарата проникать в жёлчь и накапливаться в ней. Продолжительность лечения антибиотиками 7–10 дней. Предпочтительно в/в введение препаратов. Назначают следующие препараты: амоксициллин + клавуланат, цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим. Цефалоспорины II и III поколений при необходимости сочетают с метронидазолом.

- Альтернативный вариант: ампициллин по 2 г в/в каждые 6 ч + гентамицин в/в + метронидазол 500 мг в/в каждые 6 ч (наиболее эффективная комбинация с широким спектром антимикробного действия). Возможно также применение ципрофлоксацина (в том числе в сочетании с метронидазолом).

Обезбоживание и противовоспалительная терапия. Дополнительно назначают противовоспалительные препараты и, при необходимости, наркотические анальгетики:

- ♦ диклофенак в однократной дозе 75 мг (обезболивающий эффект, предотвращение прогрессирования жёлчной колики);
- ♦ меperiдин (наркотический анальгетик) в дозе 50–100 мг в/м или в/в каждые 3–4 ч. Введение морфина не показано, так как он усиливает спазм сфинктера Одди.

Спазмолитики и холинолитики для симптоматического лечения.

Хирургическое лечение

Оперативное лечение — наиболее эффективный метод лечения острого холецистита.

- До настоящего момента не существует единого мнения относительно срока проведения холецистэктомии при остром холецистите. Традиционным считают отсроченное (через 6–8 нед) оперативное лечение после проведения консервативной терапии с обязательным назначением антибиотиков для купирования острого воспаления. Однако получены данные о том, что ранняя (в течение нескольких дней от начала заболевания) лапароскопическая холецистэктомия сопровождается той же частотой осложнений, но позволяет существенно сократить сроки лечения.

- В первую очередь следует обсудить возможность ранней холецистэктомии у всех больных с острым холециститом в первые 24–48 ч после постановки диагноза. Предпочтителен эндоскопический метод проведения операции (безопаснее, дешевле, небольшая длительность госпитализации). Тем не менее при подготовке больного к операции следует иметь в виду, что вследствие различных интраоперационных обстоятельств может возникнуть необходимость в лапаротомии.
- Больным пожилого и старческого возраста с лейкоцитозом на фоне острого холецистита также желательно раннее проведение холецистэктомии с связи с повышенным риском осложнений со стороны жёлчного пузыря.
- При невозможности проведения холецистэктомии (например, из-за тяжёлого состояния больного) необходимо обсудить возможность проведения холецистостомии (чрескожной под контролем УЗИ или КТ или через операционный доступ) в качестве временной меры или самостоятельного метода лечения. Холецистостомия обеспечивает отведение жёлчи, что способствует стиханию или даже исчезновению воспалительных явлений. Кроме того, необходимо учитывать, что при положительной динамике тяжёлого основного заболевания острый бескаменный холецистит может самостоятельно купироваться.

Показания к консультации специалистов

Острый холецистит — всегда показание для консультации хирурга. При возникновении острого холецистита на фоне тяжёлой патологии больного наблюдают специалисты соответствующего профиля.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО

После проведения холецистэктомии больного наблюдает хирург, в последующем — гастроэнтеролог.

ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНОГО

Больному необходимо предоставлять полную информацию о его заболевании и лечебной тактике, сведения о возможном риске развития осложнений, опасных для жизни, обоснование необходимости и объёма оперативного вмешательства. Сведения о риске самого оперативного вмешательства должны быть даны больному перед подписанием им формы информированного согласия на операцию.

ПРОГНОЗ

- При естественном течении острого холецистита, обусловленного наличием конкремента (конкрементов) в жёлчном пузыре, в 85% случаев наступает самостоятельное выздоровление, однако у $1/3$ больных в течение 3 мес развивается новый приступ. У 15% пациентов заболевание прогрессирует и часто приводит к серьёзным осложнениям, что диктует необходимость раннего решения вопроса об оперативном лечении в каждом случае острого холецистита.
- Возможно быстрое прогрессирование холецистита до гангрены или эмпиемы жёлчного пузыря, образования фистул, внутрипечёночных абсцессов, развития перитонита.
- Летальность при осложнённом холецистите достигает 50–60%.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ХОЛАНГИТ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Холангит — воспалительное заболевание вне- и внутрипечёночных жёлчных протоков, имеющее острое или хронически рецидивирующее течение, встречающееся значительно реже воспалительных заболеваний жёлчного пузыря.

КОД ПО МКБ-10

K83.0 Холангит.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Чёткой классификации холангитов в настоящее время не существует. Разделение форм заболевания по этиологическому признаку на бактериальные и паразитарные не вполне корректно, поскольку паразитарная инвазия, приводящая к дилатации жёлчных ходов и нарушению билиодинамики, выступает в роли разрешающего фактора, способствующего развитию бактериальной флоры.

ЭТИОЛОГИЯ

Спектр возбудителей бактериальной инфекции при холангите соответствует спектру кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus*). При гнойном холангите более чем у 90% больных в жёлчи обнаруживают одновременно несколько возбудителей и, кроме того, регистрируют положительные результаты посева крови на стерильность.

ПАТОГЕНЕЗ

Микроорганизмы либо попадают в жёлчные протоки в результате нарушения функции дуоденального соска (состояние после проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, ЭРХПГ), либо заносятся в них гематогенным или лимфогенным путём. Факторами, приводящими к нарушению билиодинамики и способствующими развитию заболевания, служат: врождённые аномалии жёлчных протоков (синдром Кароли — врождённые кисты жёлчных протоков), стриктуры и деформации, возникающие в результате хирургических и эндоскопических вмешательств, холедохолитиаз, опухолевые поражения жёлчных протоков, головки поджелудочной железы, большого дуоденального соска, паразитарные инвазии. К возникновению холангита приводит комбинация холестаза, бактериальной инфекции и повышения давления в жёлчных протоках.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классические симптомы холангита: озноб, лихорадка, боль в правом подреберье (триада Шарко). Боль обычно локализуется в эпигастральной области, носит интенсивный и коликообразный характер. Лихорадка, как правило, имеет интермиттирующий характер, но у пожилых больных и лиц, находящихся в состоянии иммуносупрессии, может быть субфебрильной. Если к описанным симптомам присоединяются признаки сепсиса в виде артериальной гипотензии и нарушения психики, то данный симптомокомплекс именуют пентадой Рейнолда.

ДИАГНОСТИКА И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основу диагностики холангита составляет изучение клинических симптомов заболевания.

По данным лабораторных тестов обнаруживают признаки воспаления (лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, увеличение СОЭ), холестаза (повышение активности ЩФ, ГГТ, концентрации билирубина), реже повышения активности сывороточных трансаминаз. УЗИ и КТ позволяют увидеть расширение внутри- и внепечёночных жёлчных протоков. При подозрении на обструкцию жёлчных ходов выполняют ЭРХПГ, при обнаружении конкрементов проводят папиллосфинктеротомию.

Показания к консультации других специалистов

Любому пациенту с диагнозом холангита показана консультация хирурга для решения вопроса о срочной декомпрессии жёлчных протоков.

Пример формулировки диагноза

Бактериальный (*Enterococcus*) холангит. Холангиогенный сепсис.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Проникновение микроорганизмов из жёлчи в системный кровоток приводит к развитию гемодинамических нарушений, что в клинической практике обозначают как «септический» или «острый билиарный септический» шок, который диагностируют у 10–30% больных с инфекцией желчевыводящих путей. Развитие шока сопровождается высокой летальностью.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение больных с острым гнойным холангитом необходимо начинать сразу после поступления больного в стационар. Нужно иметь в виду, в условиях жёлчной гипертензии при холангите медикаментозную терапию. Её целесообразно рассматривать лишь как интенсивную кратковременную подготовку больного к проведению срочной декомпрессии жёлчных протоков. При угрожаемом состоянии интенсивную терапию следует сочетать с немедленной декомпрессией.

Методы декомпрессии жёлчных путей:

- эндоскопическая папиллосфинктеротомия;
- введение эндопротеза в общий жёлчный проток;
- чрескожно-чреспечёночная холангиостомия.

Принципы консервативной терапии:

- ♦ создание функционального покоя (постельный режим, голод);
- ♦ назначение препаратов с целью дезинтоксикации: инфузия жидкости и электролитов, плазмаферез;
- ♦ назначение препаратов с патогенетическим и этиотропным действием: анальгетики, антибиотики.

Схемы фармакотерапии

- Купирование болевого синдрома.
 - ♦ Гиосцина бутилбромид (бускопан*) 20 мг 4 раза в сутки внутримышечно или внутривенно.
 - ♦ Метамизол натрия 2,5 г 4 раза в сутки внутримышечно или внутривенно.
 - ♦ Пентазоцин 30 мг 4 раза в сутки внутримышечно или внутривенно.
 - ♦ Тримеперидин (промедол*) 25–150 мг/сут внутривенно.
- Антибиотикотерапия.
 - Цефалоспорины:
 - ♦ Цефотаксим 2 г 2 раза в сутки внутримышечно.
 - ♦ Цефтриаксон 2 г 2 раза в сутки внутримышечно.
 - Уреидопенициллины:
 - ♦ Мезлоциллин 6–15 г/сут.
 - ♦ Пиперациллин 100–300 мг/кг в сутки.
 - ♦ Азлоциллин 12–15 г/сут.

В необходимых случаях назначают в комбинации с аминогликозидами.

- ♦ Тобрамицин 3–5 мг/кг в сутки.

При наличии анаэробной флоры:

- ♦ Метронидазол 1,5 г/сут.

- Специфическое лечение паразитарного холангита.

Аскаридоз.

- ♦ Мебендазол 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней.
- ♦ Левамизол 150 мг однократно.

Клонорхоз.

- ♦ Бальтрицид 25 мг/кг 3 раза в сутки в течение 3 дней.

Описторхоз.

- ♦ Бальтрицид 25 мг/кг 3 раза в сутки в течение 3 дней.

Фасциолёз.

- ♦ Битионол 1 г 3 раза в сутки в течение 14 дней.

ПРОГНОЗ

При определении тяжести и прогноза заболевания необходимо учитывать следующие клинико-лабораторные показатели:

- ✦ возраст старше 70 лет;
- ✦ лихорадка выше 38 °С в течение 14 дней;
- ✦ симптомы нарушения сознания;
- ✦ лейкоцитоз >10 тыс;
- ✦ анемия (гемоглобин <70 г/л);
- ✦ признаки печёночной недостаточности;
- ✦ признаки почечной недостаточности.

ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

СИНОНИМ

Склерозирующий холангит.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся воспалением и прогрессирующим фиброзом внутри- и внепечёночных жёлчных протоков, приводящим последовательно к их сужению, облитерации, дуктопении и, как следствие, к развитию цирроза печени и холангиоцеллюлярной карциномы (ХЦК).

КОД ПО МКБ-10

K83.0 Холангит.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Истинная частота ПСХ в популяции неизвестна. Отмечена связь заболевания с мужским полом, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и некурящим образом жизни.

КЛАССИФИКАЦИЯ

ПСХ — это синдромное понятие, одна из форм холангиопатии.

Классификация холангиопатий

- Наследственные.
- Иммуноопосредованные.
 - ✦ Первичный билиарный цирроз.
 - ✦ Первичный склерозирующий холангит.
 - ✦ Реакция отторжения после трансплантации печени.
 - ✦ Аутоиммунный холангит.
- Инфекционные.
- Лекарственные.
- Сосудистые/ишемические.
- Опухолевые.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиопатогенез ПСХ неизвестен. В качестве возможных этиологических факторов ПСХ рассматривают токсины, инфекционные агенты и иммунные нарушения.

В ткани печени у больных ПСХ обнаружено избыточное отложение меди, но назначение хелатирующей терапии этим пациентам оказалось малоэффективным, что указывает на вторичный характер перегрузки медью (что, в частности, характерно и для больных ПБЦ). Два вируса (цитомегаловирус и реовирус 3-го типа) поражают эпителий внутрипечёночных жёлчных протоков, но вероятность обнаружения этих вирусов у всех больных ПСХ остаётся гипотетичной. Высокая

частота возникновения различных аутоиммунных нарушений (в том числе печени — аутоиммунный перекрёстный синдром) у больных ПСХ указывает на возможность генетической предрасположенности к болезни. Локусы HLA-B8 и HLA-DR3, которые часто определяют у больных аутоиммунными заболеваниями, также обнаружены у пациентов с ПСХ. В повреждении жёлчных протоков при ПСХ активно участвуют Т-лимфоциты и иммуноопосредованные механизмы, действие которых проявляется лимфоплазмочитарной инфильтрацией, скоплением эозинофилов и облитерирующим флебитом.

Патогенез дуктопении и холестаза при ПСХ

- Снижение секреции в результате воздействия провоспалительных цитокинов
- Нарушение экспрессии и функциональной активности молекул-переносчиков
- Блокада проходимости жёлчных протоков в результате хронического воспаления и фиброза
- Задержка жёлчных кислот и активация апоптоза гепатоцитов

Иммуногистохимическими методами в клеточном инфильтрате обнаружено преобладание IgG4-позитивных клеток.

Роль апоптоза в развитии холестаза при ПСХ объясняют следующими механизмами:

- ✧ основной механизм апоптоза — взаимодействие *Fas*-рецептор/*Fas*-лиганд;
- ✧ апоптоз активируют Т-лимфоциты;
- ✧ NO — продукт метаболизма урсодезоксихолевой кислоты, ингибирует активность каспаз;
- ✧ уменьшение количества глутатиона приводит к снижению экспрессии онкогена *bcl-2* и усилению апоптоза холангиоцитов.

В настоящее время активно изучают следующие пути прогрессирования фиброза жёлчных протоков при ПСХ:

- ✧ изменение жёлчных протоков в результате воздействия различных повреждающих факторов — «the pscemaker» портального фиброза;
- ✧ экспрессия на клеточной мембране холангиоцитов нейроэндокринных и адгезивных молекул — продуктов гена *bcl-2*;
- ✧ продукция цитокинов (*TNF-α*, *IL-6*, *IL-8*, *MCP-1*, *CINC* и *NO*) и ростовых факторов (*HGF*, *PDGF-BB*, *ET-1*, *TGF-β*).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У больных ПСХ обнаруживают многие клинические признаки, характерные для ПБЦ. Заболевание обычно начинается незаметно, и ретроспективно сложно зафиксировать временной интервал дебюта болезни. У 75% больных ПСХ в течение 1–2 лет до постановки диагноза могут появляться отдельные признаки болезни. Пациенты предъявляют жалобы на усиливающуюся общую слабость и кожный зуд, к которым со временем присоединяется желтуха. Данная триада симптомов характерна для $\frac{2}{3}$ больных. При появлении клинических признаков холангита (боль в правом подреберье, лихорадка и желтуха) необходимо исключить возможность развития осложнений (холедохолитиаза и ХЦК). На стадии клинических проявлений у 75% больных обнаруживают желтуху в сочетании с гепатоспленомегалией. Меланодермию и ксантелазмы отмечают реже, чем у пациентов с ПБЦ. ПСХ часто сочетается с поражениями других органов и систем.

Болезни, ассоциированные с ПСХ:

- ✧ хронические воспалительные заболевания кишки;
- ✧ панкреатит;
- ✧ болезни суставов;
- ✧ саркоидоз;
- ✧ целиакия;
- ✧ тиреоидит.

ДИАГНОСТИКА

Инструментальные исследования

Биопсия и морфологическое исследование ткани печени

Результаты морфологического исследования ткани печени позволяют подтвердить диагноз ПСХ (морфологические данные особенно ценны при поражении мелких жёлчных протоков). Ранняя стадия поражения жёлчных канальцев (стадия 1) не имеет специфических признаков. Типична очаговая атрофия и нарушение рядности эпителия. Не характерна гиперплазия жёлчного эпителия, которая свойственна больным с ПБЦ. Возможна очаговая облитерация и деление жёлчных протоков. В портальных трактах видны признаки умеренной лимфоцитарной воспалительной инфильтрации. Иногда видны лимфоидные фолликулы без герминативных центров, редко гранулёмы.

Стадия 2 характеризуется признаками лобулярного гепатита, часто напоминающего хронический гепатит С или аутоиммунный гепатит. Характерна пролиферация жёлчных протоков, но она обычно имеет очаговый характер. Возможен умеренный фиброз портальных трактов. На этой стадии признаки гепатита имеют более серьёзное прогностическое значение, нежели поражение жёлчных протоков.

Стадия 3 характеризуется типичным, но не патогномичным признаком ПСХ — перидуктулярным фиброзом («симптом луковой шелухи»).

Очень характерно наличие дуктопении и фиброзных полей в местах потери жёлчных канальцев. На этой стадии в портальных трактах видны только ветви воротной вены и печёночной артерии (жёлчные протоки облитерированы), паренхиму рассекают порто-портальные фиброзные септы, а воспалительный инфильтрат менее выражен. В перипортальных зонах обнаруживают внутридольковый холестаз, депозиты меди, а иногда и тельца Маллори.

Стадия 4 характеризуется распространённым фиброзом билиарного типа с признаками билиарного цирроза печени, что в некоторых случаях затрудняет проведение дифференциальной диагностики между ПСХ и ПБЦ.

Дифференциальная диагностика

ПСХ целесообразно дифференцировать с холестатической формой саркоидоза. Для саркоидоза нехарактерно гранулематозное поражение жёлчных канальцев. Другое холестатическое заболевание, развивающееся значительно чаще, при котором в результате иммунного воспаления поражаются жёлчные канальцы, — это ПБЦ. В диагностически неясных случаях показано определение антимиохондриальных антител.

Пример формулировки диагноза

Неспецифический язвенный колит, тотальная форма, непрерывно-рецидивирующее течение, фаза обострения, активность по Truelove II. Первичный склерозирующий холангит малых протоков.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

- Проведение биопсии печени и установление диагноза.
- Профилактика осложнений на стадии цирроза печени и скрининг ХЦК.

Методы восстановления проходимости жёлчных протоков

Механические

- Баллонная дилатация жёлчных протоков.

Хирургические

- Реконструктивные операции.
- Трансплантация печени.

Медикаментозная терапия

Принятие решения о назначении лечения больному ПСХ требует взвешенной оценки признаков поражения паренхимы печени (гепатита) и недостаточности желчных протоков (холестаза). В некоторых случаях показано назначение комбинированной терапии.

Препараты:

- ♦ урсодезоксихолевая кислота 15–20 мг/кг в сутки;
- ♦ преднизолон: начальная доза 0,5 мг/кг в сутки (до 10–15 мг/кг в сутки);
- ♦ азатиоприн: начальная доза 2 мг/кг в сутки (до 50–75 мг/кг в сутки).

ПРОГНОЗ

ПСХ — это предопухолевое заболевание. ХЦК развивается в результате злокачественной трансформации холангиоцитов. С учётом высокого риска развития опухоли пациентам показан регулярный скрининг на ХЦК.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

ИНФЕКЦИОННЫЕ ГЕПАТИТЫ А И Е

Гепатит А — инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, клинически и морфологически характеризующееся поражением печени с развитием симптомокомплекса острого гепатита. Гепатит А вызывает одноцепочечный РНК-содержащий вирус рода *Hepatovirus* семейства *Picornaviridae*. Инкубационный период продолжается от 7 до 50 дней, в среднем — 2–6 нед.

Гепатит Е — острое инфекционное поражение печени, проявляющееся симптомами интоксикации и, реже, желтухой. Гепатит Е распространён в регионах с тропическим и субтропическим климатом. Возбудитель гепатита Е — РНК-содержащий вирус, включенный в род *Calicivirus* семейства *Caliciviridae*. Продолжительность инкубационного периода составляет 20–65 дней. Механизм передачи также фекально-оральный.

КОДЫ ПО МКБ-10

- B15 Острый гепатит А.
- B15.0 Гепатит А с печёночной комой.
- B15.9 Гепатит А без печёночной комы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гепатит А распространён повсеместно, однако бóльшую заболеваемость наблюдают в развивающихся странах, а также в странах, эндемичных по гепатиту А (страны Средиземноморья, особенно Греция, Канарские острова, Турция). Гепатит А чаще возникает у людей с более низким социально-экономическим статусом. Основным механизмом передачи гепатита А фекально-оральный, реализующийся водным, пищевым и контактно-бытовыми путями.

В 50% случаев больные гепатитом А не могут указать источник заражения. У детей младше 6 лет в 70% случаев течение НАV-инфекции не сопровождается какой-либо симптоматикой. Дети с бессимптомным течением гепатита А выступают основными переносчиками инфекции в популяции, особенно в детских учреждениях.

ПРОФИЛАКТИКА

Для индивидуальной профилактики инфекционного гепатита необходимы следующие мероприятия.

- Соблюдение правил личной гигиены (особенно внимательное при зарубежных поездках в развивающиеся страны): тщательное мытьё рук после туалета,

пользование только чистой посудой (при невозможности следует пользоваться одноразовой посудой). Особую опасность в эпидемиологическом отношении представляют работники сферы питания.

- Исключение употребления недоброкачественной пищи и воды.

Санитарно-эпидемиологическая служба должна отслеживать тщательность проведения мероприятий по изоляции экскрементов для исключения контаминации источников водоснабжения.

Иммунизация. Гепатит А — наиболее частая инфекция у путешественников, которую можно успешно предотвратить своевременной вакцинацией. Первичная иммунизация должна быть завершена за 2 нед до возможного контакта. Своевременная вакцинация детей против гепатита А позволяет уменьшать заболеваемость и предотвращать вспышки заболевания.

Иммунопрофилактика гепатита А включает введение вакцины или иммуноглобулина (возможно одновременное назначение иммуноглобулина и вакцины). Взрослым и детям старше 2 лет вводят вакцину, младше 2 лет — иммуноглобулин. Если до отъезда в эндемичную зону осталось менее 2 нед, взрослым и детям старше 2 лет также вводят иммуноглобулин. При краткосрочных поездках в эндемичные по гепатиту А районы также может быть введён иммуноглобулин (эффективная защита от гепатита А на срок от 2 до 6 мес).

Иммунизация показана лицам, выезжающим в эндемичные по гепатиту А районы — развивающиеся страны, страны Средиземноморья, особенно Грецию, Турцию. Кроме того, введение вакцины против гепатита А настоятельно рекомендовано следующим категориям:

- ♦ детям при высоком риске инфицирования;
- ♦ мужчинам-гомосексуалистам;
- ♦ наркоманам;
- ♦ больным гемофилией, получающим факторы свёртывания крови;
- ♦ работникам лабораторий;
- ♦ лицам, имеющие контакт с приматами;
- ♦ больным с хроническими заболеваниями печени, в том числе хроническим вирусным гепатитом В и/или С (вакцинопрофилактика безопасна и эффективна);
- ♦ пациентам, находящимся на гемодиализе;
- ♦ работникам социальных учреждений;
- ♦ работникам правоохранительных органов;
- ♦ пребывающим в местах лишения свободы.

Иммуноглобулин против гепатита А необходимо назначить на 2 нед всем лицам, бывшим или находящимся в контакте с больными гепатитом А, а именно:

- ♦ при бытовых, сексуальных контактах;
- ♦ лицам, ухаживающим за больными гепатитом А;
- ♦ лицам, собирающимся в поездку в районы повышенного риска, если до отъезда осталось менее 2 нед и до этого вакцинация не проводилась.

Эффективность иммунопрофилактики иммуноглобулином составляет 75–85%, она подавляет репликацию вируса гепатита А и делает течение заболевания более стёртым; также уменьшается выделение вируса с фекалиями.

СКРИНИНГ

Скрининговые мероприятия при инфекционном гепатите подразумевают тщательное наблюдение непосредственно во время вспышки заболевания за лицами, контактировавшими с больными.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Инфекционный гепатит классифицируют по клиническому течению.

- Гепатит А с желтухой характеризуется наличием желтушного синдрома.
- Гепатит А без желтухи характеризуется лихорадкой, миалгией, анорексией, тошнотой и другими жалобами, но без желтухи, с выявлением анти-HAV IgM и повышением активности трансаминаз в крови.
- Субклинический гепатит А — HAV-инфекция без симптоматики, но с положительными анти-HAV IgM в сыворотке крови и с повышенной активностью трансаминаз в крови.
- Инаппарантный — HAV-инфекция без симптоматики, но с положительным анти-HAV IgM в сыворотке крови, тогда как активность трансаминаз остаётся в нормальных пределах.

ДИАГНОСТИКА

План обследования

Гепатиты А и Е следует предполагать при наличии характерной клинической симптоматики, а также при наличии в анамнезе контакта с заболевшим инфекционным гепатитом. Для установления диагноза гепатита А необходимо выявление в крови анти-HAV IgM.

Анамнез и физикальное обследование

Пациента при заражении вирусом гепатита А могут беспокоить внезапная слабость, боль в животе, преимущественно в области правого подреберья, тошнота, рвота, анорексия, диарея, лихорадка, потеря массы тела, недомогание, кожный зуд. При гепатите Е возникают те же признаки, что и при гепатите А, однако лихорадка может отсутствовать. Синдром желтухи характеризуется изменением цвета кожи и склер, окраски мочи и стула, а также (при развитии холестаза) кожным зудом.

При обследовании пациента необходимо обратить особое внимание на болезненность живота при пальпации, гепатомегалию, желтушность кожи и склер.

Возрастные особенности. Для детей 2–5 лет более характерно бессимптомное течение гепатита А. У взрослых клинические проявления гепатита А существенно варьируют от гриппоподобного синдрома до фульминантного гепатита. Более тяжёлое течение гепатита А наблюдают у лиц старше 50 лет.

Лабораторные исследования

Для установления диагноза гепатита А необходимо определение в крови вирусных маркёров. Это позволяет не только подтвердить диагноз активного гепатита, но и оценить наличие сформировавшегося иммунитета вследствие ранее перенесённой инфекции.

- Анти-HAV IgM — показатель активной инфекции. У большинства пациентов эти АТ выявляют к началу развёрнутой стадии заболевания, у меньшинства (3%) — через 1–2 нед от начала заболевания. Указанные АТ обнаруживают в крови ещё в течение 3–6 мес от начала заболевания, а у 25% больных — до 12 мес.
- Выявление в крови анти-HAV IgG указывает на перенесённую инфекцию, после которой формируется длительный иммунитет. Эти АТ начинают определяться в крови через 3 нед после появления анти-HAV IgM. Максимальные значения анти-HAV IgG наблюдают на 4–6-й неделе после появления симптомов заболевания и сохраняются на повышенном уровне в течение всей жизни (с постепенным снижением титра).

При серологическом исследовании крови следует иметь в виду возможность ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

В России госпитализации подлежит каждый пациент с желтухой (что не всегда оправданно). Отдельно следует выделить особые показания к госпитализации.

- Больные со средней степенью тяжести или тяжёлым состоянием: с выраженной дегидратацией, признаками печёночной энцефалопатии, при нарастающей лихорадке, при удлинении протромбинового времени, гепаторенальном синдроме, при необъяснимых кровоподтёках и кровотечениях (в том числе желудочно-кишечных) и для оценки необходимости трансплантации печени (при фульминантном гепатите).
- Беременные — для проведения регидратации.
- Больные пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями печени.

Немедикаментозное лечение

Необходима адекватная регидратация (увеличение количества принимаемой жидкости до 1,5–2 л в сутки). Для профилактики передачи инфекции нужно строго соблюдать правила личной гигиены (мытьё рук после каждого посещения туалета). Приём ЛС нежелателен; при необходимости их назначения (например, при сопутствующих заболеваниях) следует соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за состоянием больного и вероятными побочными эффектами.

Режим

Показан постельный режим.

Диета

Необходим полный отказ от употребления алкоголя.

Лекарственная терапия

При остром гепатите лекарственная терапия обычно не показана. Исключение составляют случаи с нарастающей отрицательной динамикой состояния больного.

Колестирамин может быть эффективным в качестве симптоматического средства для лечения выраженного кожного зуда (обусловленного холестазом) при вирусном гепатите А. Взрослым колестирамин назначают по 4 г внутрь 2 раза в день (можно до 6 раз в день, но не более 32 г/сут), детям — в дозе 240 мг/кг внутрь, разделив дозу на 3 приёма. Максимальный эффект развивается в течение 2-недельного срока лечения. Препарат следует применять с осторожностью у детей, а также при запоре. Другие ЛС принимают за 1 ч до или через 4 ч после приёма колестирамина.

Преднизолон может уменьшить длительность затянувшегося холестаза при гепатите А. Препарат назначают в дозе 30 мг/сут с постепенным уменьшением дозы и отменой препарата в течение 1–2 нед. Эффективность при гепатите А точно не определена. Риск лечения преднизолоном заключается в развитии септицемии при наличии у больного инфекции, неконтролируемого повышения концентрации глюкозы плазмы крови у больных сахарным диабетом. Пациенту следует разъяснить важность постепенного снижения дозы преднизолона. Препарат принимают однократно утром. Возможны диспепсические расстройства.

Урсодеоксихолевая кислота может быть назначена в дозе 10–15 мг/кг/сут курсом длительностью 4–6 нед.

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Холестатический гепатит (7% случаев): снижение активности аминотрансфераз, нормализация протромбинового времени, концентрация билирубина превышает 340 мкмоль/л (20 мг%). В этом случае следует рассмотреть целе-

сообразность назначения глюкокортикоидов или урсodeоxихолевоy кислоты (см. выше).

- Рецидивирующй гепатит А (3–20% случаев): продолжающееся повышение активности трансаминаз, возможно, связанное с рецидивированием гепатита А либо сопутствующими заболеваниями печени. Случаи рецидивирования гепатита обычно имеют нетяжёлое течение.
- Фульминантный гепатит (0,1% случаев при гепатите А и до 20% случаев в III триместре беременности при гепатите Е): прогрессирующее увеличение протромбинового времени либо изменение психического статуса (развитие печёночной энцефалопатии) предполагает прогрессирующее поражение печени. Фульминантный гепатит чаще возникает у пациентов с сопутствующей патологией печени, особенно при хронических гепатитах В и С.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Следует избегать употребления алкоголя в течение 6–12 мес от начала заболевания.

ПРОГНОЗ

Гепатит А не переходит в хроническую стадию, заболевание заканчивается полным выздоровлением, летальный исход наблюдают крайне редко. Рецидив гепатита А возникает у 3–20% больных. В 0,1% случаев инфекция вирусом гепатита А приводит к острой печёночной недостаточности (фульминантная форма). У больных с хроническим гепатитом В и/или С, а также при других хронических заболеваниях печени отмечают более высокие показатели заболеваемости гепатитом А и ассоциированной с ним смертности.

Для гепатита Е характерен высокий уровень смертности среди женщин в III триместре беременности (до 20% заболевших).

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В

СИНОНИМЫ

Хроническая HBV-инфекция (от англ. *hepatitis B virus*), хронический гепатит В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хронический гепатит В — воспалительное заболевание печени, вызванное вирусом гепатита В, текущее без улучшения в течение 6 мес и более.

КОД ПО МКБ-10

B18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В мире насчитывают 300–400 млн человек инфицированных вирусом гепатита В. Распространённость носительства вируса варьирует в различных регионах: от 0,2–1% в Западной Европе и США до 8–15% на Дальнем и Среднем Востоке и в Африке. В России распространённость HBV-инфекции достигает 7% с тенденцией к росту. При этом отмечено снижение числа лиц с впервые выявленным HBsAg с 42,5 на 100 000 населения (2000 г.) до 8,6 (2005 г.), что обусловлено широким внедрением вакцинации в группах риска.

ПРОФИЛАКТИКА

Неспецифическая профилактика включает соблюдение стандартных гигиенических правил по предотвращению инфицирования возбудителями с парентеральным механизмом передачи, в частности:

- ♦ использование разового медицинского инструментария;

- ♦ индивидуальные предметы личной гигиены у носителей вируса;
- ♦ контактная контрацепция при половом контакте с инфицированными лицами и др.

Активная профилактика — иммунизация против HBV-инфекции. Перед проведением вакцинации необходимо исследовать сывороточные маркёры вирусного гепатита В.

Вакцину для профилактики вирусного гепатита В взрослым и детям с 16 лет вводят в дозе 20 мкг HB_sAg (1 мл), новорождённым и детям до 15 лет — 10 мкг HB_sAg (0,5 мл). Взрослым и детям старшего возраста инъекцию делают в область дельтовидной мышцы, детям до 2 лет — в переднебоковую поверхность бедра. Рекомендована следующая схема иммунизации: 1 доза — в выбранную дату, 2 доза — через 1 мес, 3 доза — через 6 мес. Эффективность вакцинации составляет 95–99%, однако через 5 лет у 25% вакцинированных возможно снижение титра анти-HB_s ниже протективного уровня. Ревакцинацию целесообразно проводить спустя 1 год после 3 дозы первичной иммунизации.

Новорождённым от матерей-носителей HBV-инфекции, а также лицам случайно инфицированным гепатитом В вводят вакцину в сочетании с иммуноглобулином против гепатита В (содержит повышенный титр анти-HB_s). Инъекцию иммуноглобулина делают как можно раньше, по возможности в течение 24–48 ч после заражения, взрослым в область дельтовидной мышцы в дозе 0,04–0,07 мг/кг, новорождённым — 0,5 мл в переднебоковую часть бедра. Контралатерально вводят вакцину для профилактики вирусного гепатита В по рекомендованной схеме. Защитный эффект комбинации составляет 95% и более.

СКРИНИНГ

Иммуноферментным методом определяют HB_sAg. Донорам крови и её компонентов дополнительно исследуют анти-HB_c IgG или суммарные АТ к HB_sAg. Выделяют следующие группы риска

- ♦ дети от матерей-носителей вируса гепатита В;
- ♦ персонал медицинских и стоматологических учреждений, включая сотрудников клинических и серологических лабораторий;
- ♦ пациенты, которым проведено или запланировано переливание компонентов крови, выполнение плановых хирургических вмешательств, инвазивных лечебных и диагностических процедур;
- ♦ лица с повышенным риском заболевания в связи с их сексуальным поведением (частая смена половых партнёров, коммерческие сексуальные услуги и др.);
- ♦ наркоманы;
- ♦ лица, выезжающие в области с высокой заболеваемостью гепатитом В;
- ♦ дети, проживающие в областях с широким распространением гепатита В;
- ♦ больные хроническими заболеваниями и носители вируса гепатита С;
- ♦ сотрудники милиции, пожарные, военные;
- ♦ лица, контактирующие с больными или носителями вируса.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятая классификация отсутствует.

Хронический гепатит В подразделяют по следующим критериям.

- Вирусологическая характеристика:
 - ♦ HBV-ДНК-позитивный и HBV-ДНК-негативный;
 - ♦ HB_sAg-позитивный и HB_sAg-негативный.
- Биохимическая активность: низкая, умеренная, высокая.
- Гистологическая активность: низкая, умеренная, высокая.
- Стадия фиброзирования ткани печени (зависит от используемой градации).

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — ДНК-содержащий вирус диаметром 42 нм семейства *Hepadnaviridae*. Липопротеидная оболочка содержит поверхностный антиген (HB_sAg), в структуру нуклеокапсида входят ДНК, ДНК-полимераза, протеинкиназа, ядерный антиген (HB_cAg) и его секретируемая субъединица (HB_eAg).

ПАТОГЕНЕЗ

Вирусы не оказывают прямого цитопатического действия на печёночные клетки. Ведущая роль в патогенезе повреждения печени принадлежит Т-клеточным иммунным реакциям. HBV обладает способностью к репликации в моноклеарных фагоцитах. Внепечёночные проявления инфекции (например, кожная сыпь, артралгии, гломерулонефрит, миокардит, узелковый периартериит и др.) представляют собой иммунокомплексные синдромы.

Хронизация острого гепатита В обусловлена слабым гуморальным (низкая продукция анти-HB_s приводит к персистенции внеклеточного вируса) и клеточным иммунным ответом (низкая продукция сенсибилизированных к HB_sAg Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов обуславливает персистенцию внутриклеточного вируса).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Специфические симптомы хронического гепатита В отсутствуют.

В большинстве случаев клинических признаков заболевания нет. Ряд пациентов имеют повышенную утомляемость, мышечные и суставные боли, клинические проявления цирроза печени. У отдельных больных могут быть внепечёночные проявления: узелковый периартериит, гломерулонефрит, криоглобулинемия, папулезный акродерматит, апластическая анемия и др.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Позволяет получить сведения о возможном пути инфицирования и/или перенесённом остром гепатите В.

Физикальное обследование

На доцирротической стадии малоинформативно, может быть незначительная гепатомегалия. Появление желтухи, спленомегалии, телеангиэктазий указывает на декомпенсацию функции печени или присоединение острого гепатита другой этиологии (HDV, алкогольный, лекарственный и др.).

Лабораторные исследования

Биохимический анализ крови: цитолитический синдром отражает активность трансаминаз (АЛТ и АСТ). Однако их нормальные показатели не исключают гистологическую активность.

Серологические исследования: по наличию HB_sAg устанавливают диагноз хронического вирусного гепатита В. В фазе репликации выявляют HB_sAg и HBV-ДНК, причём при инфицировании мутантным по ргсого области генома вирусом HB_sAg может отсутствовать.

Инструментальные исследования

УЗИ и КТ позволяют определить наличие гепатомегалии (как правило, незначительной), диффузные изменения паренхимы печени. На стадии цирроза печени указанные методы выявляют спленомегалию (может быть и на доцирротической стадии), расширение системы воротной вены печени, асцит.

ФЭГДС может обнаружить признаки портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и желудка).

Биопсия печени — при гистологическом исследовании биоптата находят дистрофию (преимущественно гидропическую) и некроз гепатоцитов, воспалительную клеточную инфильтрацию и фиброзные изменения в дольках, а также портальных трактах. На HBV-инфекцию может указывать выявление «матово-стекловидных» гепатоцитов (содержат HB_sAg) при окрашивании по Шиката. Для полуколичественной оценки степени активности воспаления и выраженности фиброза определяют индекс гистологической активности.

- Индекс гистологической активности хронического гепатита по Knodell оценивают в баллах от 0 до 18:
 - ◇ 1–3 балла — с минимальной активностью процесса;
 - ◇ 4–8 баллов — слабовыраженный;
 - ◇ 9–12 баллов — умеренный;
 - ◇ 13–18 баллов — тяжёлый.
- Индекс фиброза по Knodell оценивают в баллах от 0 до 4:
 - ◇ 0 баллов — фиброз отсутствует;
 - ◇ 1 балл — слабовыраженный (фиброз и расширение портальных трактов без образования септ);
 - ◇ 3 балла — выраженный (наличие порто-портальных и/или порто-центральных септ; предцирроз);
 - ◇ 4 балла — цирроз.
- Шкала METAVIR — более чувствительный способ оценки степени фиброза, поскольку в ней выделяют умеренную стадию (фиброз портальных трактов с единичными септами).
- Уровень некротических и воспалительных изменений (A) в ткани печени по шкале METAVIR определяют по интегральному показателю выраженности ступенчатых и лобулярных некрозов:
 - ◇ A0 — некротовоспалительной активности нет;
 - ◇ A1 — активность минимальная;
 - ◇ A2 — умеренная;
 - ◇ A3 — выраженная.
- Шкала Ishak предусматривает 7-балльную классификацию фиброза печени — от 0 (фиброз отсутствует) до 6 баллов (цирроз), но она не получила широкого распространения в России.

В биоптате печени могут быть определены маркёры вируса гепатита В (HB_sAg, HB_eAg и HBV-ДНК), однако в клинической практике эти исследования не используют.

Неинвазивные методы оценки выраженности фиброза подразделяют на два типа:

- ◇ основанные на определении эластичности ткани печени (фиброэластометрия);
- ◇ исследование сывороточных маркёров фиброгенеза (гиалуроновая кислота, проколлаген-III-пептид, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ и др.) и/или косвенных показателей печёночного фиброза (например, APRI — индекс соотношения активности АСТ и количества тромбоцитов).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с болезнями печени другой этиологии. Необходимо помнить о возможности сочетанной этиологии гепатита, например, вирусной и алкогольной, вирусной и лекарственной, вирусной и метаболической и др.

Показания к консультации других специалистов

Системные проявления хронического вирусного гепатита В могут стать поводом консультации ревматолога, гематолога, дерматолога и офтальмолога. На стадии цирроза печени показана консультация хирурга для решения вопроса об оператив-

РИБАПЕГ

Рибавирин

**Индивидуальное решение
социальной проблемы**



РИБАПЕГ®

- рибавирин
- таблетки
- противовирусное средство

200 мг

60 таблеток



МАКИЗ ФАРМА



Препарат входит в федеральную программу дополнительного лекарственного обеспечения

**Доказанная эффективность лечения
хронического гепатита**

Хорошая переносимость



МАКИЗ ФАРМА

(информация для специалистов)
по медицинскому применению препарата

РИБАПЕГ®

Регистрационный номер:

Торговое название: Рибавег®

Международное непатентованное название: рибавирин

Химическое название: 1-|3-О-рибофуранозил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

Лекарственная форма: таблетки, капсулы.

Состав:

Таблетки: Активное вещество: Рибавирин – 200 мг.

Капсулы: Активное вещество: Рибавирин – 200 мг.

Показания к применению

Хронический гепатит С (у первичных больных, ранее не лечившихся альфа-интерфероном; при обострении после курса монотерапии альфа-интерфероном; у больных, невосприимчивых к монотерапии альфа-интерфероном), лечение проводится в комбинации с альфа-интерфероном.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, период лактации, хроническая сердечная недостаточность IIб-III степени, инфаркт миокарда, почечная недостаточность (клиренс креатинина – менее 50 мл/мин), тяжелая анемия, печеночная недостаточность, декомпенсированный цирроз печени, аутоиммунные заболевания (в т.ч. аутоиммунный гепатит), не поддающиеся лечению заболевания щитовидной железы, тяжелая депрессия с суицидальными намерениями, детский и юношеский возраст (до 18 лет).

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь не разжевывая и запивая водой, одновременно с приемом пищи.

Пациентам с гепатитом С рекомендуется принимать рибавирин из расчета 15 мг на 1 кг массы тела, что соответствует 800–1200 мг в день, т.е. 2–3 капсулы или таблетки утром и 2–3 капсулы или таблетки вечером. Обычно рекомендуемая дозировка для больных с массой тела меньше 75 кг составляет 1000 мг в день (2 капсулы или таблетки утром и 3 капсулы или таблетки вечером), больным с массой тела больше 75 кг рекомендуется принимать 1200 мг в день (3 капсулы или таблетки утром и 3 капсулы или таблетки вечером).

Длительность курса комбинированной терапии рибавирином с альфа – интерфероном, как правило, составляет 24–48 недель. Лечившихся больных длительность курса составляет не менее 24 недель, а у больных с вирусом генотипа 1 длительность курса составляет 48 недель. У больных, невосприимчивых к монотерапии альфа – интерфероном, а также при рецидиве заболевания длительность курса составляет не менее 6 мес.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ—

ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА»

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6 тел.: (095) 974-70-00 факс: (095) 974-11-10 e-mail: mail@makiz-pharma.ru

ном лечении портальной гипертензии. При декомпенсированном циррозе — необходима консультация хирурга с целью проведения трансплантации печени.

ЛЕЧЕНИЕ

Основу лечения хронического вирусного гепатита В составляет противовирусная терапия, направленная на элиминацию вируса и подавление вызванного им воспалительного процесса, что предотвращает прогрессирование заболевания до терминальной стадии — цирроза печени и его осложнений. Исследования последних лет указывают на увеличение риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы при вирусной нагрузке, соответствующей концентрации сывороточной HBV-ДНК 10^4 копий/мл и более, у пациентов с постоянно нормальным уровнем АЛТ. Эта группа больных также подлежит противовирусному лечению.

Цели лечения

- Нормализация активности сывороточных трансаминаз.
- Элиминация сывороточной HBV-ДНК или снижение её концентрации до безопасного уровня ($<10^4$ копий/мл).
- Наступление сероконверсии HBsAg $\rightarrow$ анти-HBs.
- Улучшение гистологической картины печени.
- Предотвращение осложнений (цирроз, рак печени).
- Снижение смертности.

Показания к госпитализации

- Необходимость выполнения пункционной биопсии печени (не во всех случаях).
- Выраженные внепечёночные проявления хронического вирусного гепатита В.
- Декомпенсированный цирроз печени, осложнённый портальной гипертензией и печёночной недостаточностью.

Немедикаментозное лечение

Диета с ограничением животных жиров, необходимо исключить алкоголь. При наличии асцита — ограничение потребления поваренной соли и жидкости.

При высокой активности гепатита и декомпенсации цирроза печени показан полупостельный режим.

Медикаментозное лечение

Противовирусная терапия включает применение интерферонов альфа или нуклеозидных аналогов.

Интерфероны альфа

Благоприятные прогностические факторы при лечении интерферонами:

- ♦ низкая вирусная нагрузка ($<10^5$ копий/мл);
- ♦ высокая активность АЛТ;
- ♦ инфицирование в зрелом возрасте;
- ♦ небольшая длительность болезни (<5 лет);
- ♦ отсутствие цирроза печени;
- ♦ отсутствие коинфекции HCV, HDV;
- ♦ женский пол;
- ♦ неазиатская этническая принадлежность;

При инфицировании HBsAg-позитивным вирусом применяют интерферон альфа в дозе 5–6 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в нед в виде внутримышечных или подкожных инъекций в течение 24 нед.

При инфицировании HBsAg-негативным вариантом — интерферон альфа по той же схеме в течение 48 нед.

У HBsAg-позитивных больных исчезновение HBV-ДНК и сероконверсия по HBsAg происходит в 25–40% случаев, при этом у 80–90% наблюдают устойчивый

ответ. У НВ_e Ag-негативных пациентов прекращение репликации вируса происходит в 38–90% случаев, однако частота рецидивов после окончания курса достигает 25–89%.

Ряд исследований показывает более высокую эффективность применения пегинтерферонов альфа как при НВ_e Ag-позитивном, так и при НВ_e Ag-негативном хроническом вирусном гепатите В. Пегинтерферон альфа-2а назначают в дозе 180 мкг в неделю, а пегинтерферон альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг еженедельно в виде подкожных инъекций в область передней брюшной стенки или бедра. Устойчивый вирусологический ответ после 48-недельного курса лечения составляет от 17% (при НВ_e Ag-негативном) до 44% (при НВ_e Ag-позитивном гепатите).

У 2–8% больных хроническим гепатитом В на фоне терапии как обычными, так и пегинтерферонами возможно достижение сероконверсии по НВ_e Ag, что служит оптимальным результатом лечения.

Нуклеозидные аналоги

Накоплены данные о более высокой эффективности **ламивудина** по сравнению с интерфероном альфа у НВ_e Ag-негативных больных. Ламивудин назначают внутрь взрослым и подросткам (16 лет и старше) в дозе 100 мг/сут, детям — 2–3 мг/кг в день на протяжении 48 нед и более (причём его можно применять в стадии декомпенсированного цирроза печени). Курс лечения — не менее 12 мес, однако при длительном лечении следует учитывать высокую вероятность селекции мутантных по гену ДНК-полимеразы штаммов вируса, обладающих более низкой чувствительностью к ламивудину. Применение ламивудина нормализует активность АЛТ при хроническом вирусном гепатите В у 41–72% больных, снижает индекс гистологической активности — у 49–70%, уменьшает индекс фиброза — у 34–47%, причём при инфицировании НВ_e Ag-позитивным вирусом в 86–90% случаев регистрируют исчезновение НВV-ДНК и сероконверсию по НВ_e Ag. Однако, у большинства пациентов вирусологический ответ нестойкий, а частота рецидивов достигает 80% и более. В 10–15% случаев рецидив репликации НВV наступает на фоне лечения, что обусловлено селекцией резистентных штаммов вируса. Эта селекция чаще происходит у пациентов, получающих противовирусное лечение после трансплантации печени, что, вероятно, связано с усиленной репликацией НВV на фоне медикаментозной иммуносупрессии.

Энтекавир. Стандартная дозировка составляет 0,5 мг/сут внутрь; для пациентов, резистентных к ламивудину, — 1 мг/сут. У НВ_e Ag-позитивных больных лечение продолжается по меньшей мере до достижения стойкой сероконверсии по НВ_e Ag и исчезновения НВV ДНК или до появления анти-НВ_e (последний вариант, как указывалось ранее, оптимальный). У НВ_e Ag-негативных больных — до исчезновения НВV ДНК или до появления анти-НВ_e.

В большом сравнительном исследовании у первичных НВ_e Ag-позитивных пациентов энтекавир продемонстрировал более высокую частоту снижения концентрации НВV ДНК до неопределяемого уровня по сравнению с ламивудином (80% и 39% соответственно). По частоте сероконверсии по НВ_e Ag и НВ_e Ag, а также нормализации АЛТ результаты лечения двумя препаратами были сопоставимы. У НВ_e Ag-негативных больных на фоне 96-недельной терапии энтекавиром частота негативизации НВV ДНК достигает 94%. Частота биохимического ответа достоверно не отличается от такового при применении ламивудина.

При лечении пациентов, инфицированных ламивудин-резистентными штаммами вируса, нормализация АЛТ, исчезновение НВV ДНК и сероконверсия по НВ_e Ag наблюдалась в 85%, 30% и 16% соответственно.

Телбивудин[®] применяют в дозе 600 мг 1 раз в сутки внутрь независимо от приёма пищи. Сравнительное исследование 3 фазы показало, что в группе пациентов, получавших телбивудин[®], значительно чаще, чем при лечении ламивудином, наблюдалось состояние исчезновения сывороточной НВV-ДНК через 52 нед тера-

нии. Эти результаты были достоверны как в группе HB_eAg-положительных пациентов (60% против 40%, $p < 0,01$) так и в группе HB_eAg-негативных (88% против 71%, $p < 0,01$). Кроме того, в работе оценивали терапевтический ответ на препарат, то есть комплексную первичную конечную точку, состоящую из супрессии вируса (HBV-ДНК в сыворотке $< 10^4$ копий/мл) в сочетании с нормализацией АЛТ или исчезновением HB_eAg. В группе HB_eAg-положительных пациентов терапевтический ответ был значительно лучше у телбивудина[®], чем у ламивудина (75% против 67%, $p < 0,01$), а в группе HB_eAg-негативных — ответ был сопоставим (75% против 77%, $p > 0,05$). Использование телбивудина[®] ассоциировалось с более низким уровнем развития резистентности и более низкой частой неудач терапии, чем при применении ламивудина (4% против 8%), а также существенно более редким возникновением выраженного повышения активности АЛТ, обусловленного резистентностью.

Себиво (телбивудин) — новейший аналог нуклеозида тимидина для лечения пациентов с хроническим гепатитом В как у вновь диагностированных, так и у пациентов с опытом лечения другими противовирусными препаратами.

Себиво блокирует активность ДНК-полимеразы ВГВ и подавляет репликацию вируса. Себиво специфичен к ВГВ и не эффективен в отношении других РНК и ДНК-вирусов, включая ВИЧ. Результаты мультицентрового исследования «GLOBE» показали, что ранний вирусологический ответ на лечение телбивудином является главным предиктором успеха дальнейшего лечения. Так, HB_eAg-негативные пациенты, достигшие отрицательного ПЦР на 24-й неделе, демонстрировали высокую эффективность препарата и через 2 года лечения (88% сохранили отрицательную ПЦР, 83% нормальный уровень АЛТ, у 2% была реактивация вируса). Препарат имеет наилучший профиль безопасности по сравнению с существующими противовирусными препаратами: не обладает генотоксичностью, нефротоксичностью и канцерогенностью.

В большинстве европейских стран Себиво рекомендован как препарат первой линии для пациентов с хроническим гепатитом В.

Показания к применению: хронический гепатит В у взрослых пациентов с подтвержденной репликацией вируса и активным воспалительным процессом в печени.

Способ применения и дозы: для лечения хронического гепатита В рекомендуемая доза телбивудина составляет 600 мг 1 раз в сутки внутрь не зависимо от приема пищи.

Накопленные данные об эффективности комбинированного лечения указанными нуклеозидными аналогами противоречивы.

Хирургическое лечение

Показано при угрожающей жизни портальной гипертензии, а именно при наличии варикозного расширения вен пищевода и желудка, резистентного асцита. Выполняют следующие хирургические вмешательства: склерозирование или лигирование варикозных вен, наложение портокавальных анастомозов, трансъюгулярное портокавальное шунтирование и др.

Радикальным методом лечения служит трансплантация печени.

Примерные сроки нетрудоспособности

При выполнении биопсии печени сроки нетрудоспособности составляют 1–3 дня. При циррозе печени — зависят от его стадии.

ПРОГНОЗ

В 70–80% случаев заболевание протекает как бессимптомное носительство, у 10–30% инфицированных лиц — развивается хронический гепатит, в редких

случаях возможно самостоятельное разрешение хронической HBV-инфекции стойкой элиминацией HBsAg.

При отсутствии медикаментозного лечения у 20–30% больных хроническим вирусным гепатитом В формируется цирроз печени, причём злоупотребление алкоголем увеличивает частоту и скорость его развития. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени составляет 2–4%.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С

СИНОНИМЫ

Хроническая HCV-инфекция (от англ. hepatitis C virus), хронический гепатит С.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хронический гепатит С — воспалительное заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, текущее без улучшения в течение 6 мес и более.

КОД ПО МКБ-10

B18.2 Хронический вирусный гепатит С.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространённость хронической HCV-инфекции в мире составляет 0,5–2%. Выделяют области с высокой распространённостью вирусного гепатита С: изолированные поселения в Японии (16%), Заир и Саудовская Аравия (>6%) и др. В России заболеваемость острой HCV-инфекцией — 9,9 на 100 000 населения (2005 г.).

ПРОФИЛАКТИКА

Неспецифическая профилактика — см. «Хронический гепатит В».

Результаты исследований свидетельствуют о низкой вероятности передачи HCV-инфекции половым путем.

Вакцина для профилактики гепатита С находится в стадии разработки.

СКРИНИНГ

Определяют суммарные антитела к вирусу гепатита С (анти-HCV). Рекомендовано подтверждение положительного результата иммуноферментного анализа методом рекомбинантного иммуноблоттинга.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятая классификация отсутствует.

Хронический гепатит С подразделяют по следующим критериям.

- Вирусологическая характеристика:
 - ✦ генотип;
 - ✦ вирусная нагрузка (количественное содержание HCV-РНК в 1 мл крови).
- Биохимическая активность: низкая, умеренная, высокая.
- Гистологическая активность: низкая, умеренная, высокая.
- Стадия фиброобразования ткани печени (зависит от используемой градации).

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — покрытый оболочкой РНК-содержащий вирус диаметром 55 нм семейства *Flaviviridae*. Вирус характеризуется высокой частотой мутаций участков генома, кодирующих белки E1 и E2/NS1, что обуславливает значительную изменчивость HCV-инфекции и возможность одновременного инфицирования разными типами вируса.

ПАТОГЕНЕЗ

Основной механизм повреждения печени — иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов. Вирус обладает способностью к внепечёночной репликации, что



ПЕГАСИС®

Пегинтерферон альфа-2а (40кДа)

Хронический гепатит С

- Высокая частота устойчивого вирусологического ответа (УВО), в том числе:
 - при 1 генотипе HCV
 - при компенсированном циррозе печени
 - при нормальном уровне АЛТ
 - при ко-инфекции ВИЧ и HCV
- Длительное сохранение ответа на лечение
- Прогнозирование УВО на 12 неделе лечения
- Уменьшение степени фиброза печени
- Улучшение качества жизни

Хронический гепатит В

- Наиболее высокая частота:
 - HBeAg сероконверсии
 - HBV ДНК супрессии
 - нормализации АЛТ
- Возможность HBsAg сероконверсии
- Более высокая эффективность по сравнению со стандартным интерфероном и ламивудином
- Хорошая переносимость при длительном лечении
- Простота и удобство применения
 - Готовый раствор для инъекций
 - Фиксированная доза 1 раз в неделю независимо от массы тела



Roche

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн - Ла Рош Лтд.» (Швейцария)
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс.: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru

Рег. удостоверение: П № 013704/01 от 24.08.2006

Пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа) (Пегасис) - представитель последнего поколения пегилированных интерферонов с улучшенными фармакокинетическими показателями благодаря структурным особенностям ПЭГ. При комбинированной терапии Пегасисом и рибавирином у больных с хроническим гепатитом С достигнута высокая частота вирусологического ответа в общей популяции пациентов и в т.ч. при 1 генотипе вируса HCV, циррозе печени (компенсированном), нормальном уровне АЛТ, ко-инфекции хронического гепатита С с ВИЧ. Терапия Пегасисом обеспечивает наиболее высокую частоту HBeAg-сероконверсии (при HBeAg-положительном гепатите В), HBV ДНК супрессии, нормализации АЛТ, возможность достижения HBsAg-сероконверсии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, обладает хорошей переносимостью при длительном назначении.

Показания: Хронический гепатит С без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью) у взрослых (монотерапия или комбинация с рибавирином). Хронический гепатит В HBeAg-положительный и HBeAg-негативный, фаза репликации, с признаками воспаления, без цирроза или с компенсированным циррозом.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к альфа-интерферонам, к продуктам жизнедеятельности *E. coli*, к полиэтиленгликолю или любому другому компоненту препарата. Аутоиммунный гепатит. Декомпенсированный цирроз печени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью или кровотечение из варикозно-расширенных вен). Цирроз с суммой баллов ≥ 6 по шкале Чайлд-Пью у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС. Гипо-, гипертиреоз, сахарный диабет в стадии декомпенсации. Детский возраст до 3 лет. Беременность. Лактация. Дополнительно для комбинации Пегасиса с рибавирином: Гиперчувствительность к рибавирину, и другим компонентам препарата рибавирин. Беременность. Мужчины, партнерши которых беременны. Гемоглобинопатии (талассемия, серповидно-клеточная анемия). ХПН (клиренс креатинина менее 50 мл/мин). Выраженная сердечно-сосудистая патология или ее декомпенсация.

С осторожностью: Сердечно-сосудистые заболевания, аутоиммунные заболевания, псориаз, депрессии в анамнезе, нейтрофилы - менее 1500 клеток/мкл, тромбоциты - менее 90 000 клеток/мкл, гемоглобин - менее 10 г/дл, в комбинации с миелотоксичными препаратами; CD4+ лимфоциты менее 200 клеток/мкл или CD4+ менее 100 клеток/мкл, а РНК ВИЧ-1 более 5000 копий/мл (ВИЧ-1 Monitor Test, v.5) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС.

Способ применения и дозы. 180 мкг, подкожно, в область передней брюшной стенки или бедра, 1 раз в неделю.

Форма выпуска и упаковка:

Флаконы 135 мкг /1мл;	1 или 4 флакона с инструкцией по применению в картонной пачке
180 мкг/1мл	
Шприц-тюбик 135 мкг /0,5 мл	1 или 4 шприц-тюбика вместе с 1 или 4 стерильными иглами для инъекций и инструкцией по применению в картонной пачке.
180 мкг/0,5 мл	

может приводить к развитию разнообразных системных клинических проявлений. Наиболее хорошо изучена связь длительно персистирующей HCV-инфекции со смешанной криоглобулинемией.

Хронизация гепатита С происходит в случае, если в острую фазу заболевания не было активного вирус-специфического CD4⁺-Т-клеточного ответа. При этом характерно преобладание Т-хелперов 2-го типа и продуцируемых ими цитокинов. Полагают, что вирус способен влиять на процесс активации Т-хелперов, нарушая их взаимодействие с цитотоксическими лимфоцитами, вероятно вследствие процесса неиммуногенных фрагментов вирусных белков и нарушения их распознавания.

Гуморальный иммунный ответ при HCV-инфекции включает продукцию антител, направленных против структурных и неструктурных антигенов вируса гепатита С, но он не защищает от повторного инфицирования даже гомологичными штаммами вируса. Экспериментальные исследования установили образование специфических антител к белкам вирусной оболочки E1 и E2 (преимущественно к гипервариабельному региону HVR1), обладающих способностью к нейтрализации вируса. Однако высокая гетерогенность HVR1 в совокупности с чрезвычайной изменчивостью вируса обуславливают неэффективность гуморального иммунного ответа.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно.

У 6% больных выявляют астенический синдром.

Часто наблюдается тупая непостоянная боль или тяжесть в правом подреберье (эти симптомы напрямую не связаны с HCV-инфекцией), реже — тошнота, снижение аппетита, кожный зуд, артралгии и миалгии.

Внепечёночные клинические проявления вирусного гепатита С:

- ✦ часто смешанная криоглобулинемия — проявляется пурпурой, артралгиями, поражением почек и редко нервной системы;
- ✦ мембранозный гломерулонефрит;
- ✦ синдром Шегрена;
- ✦ красный плоский лишай;
- ✦ аутоиммунная тромбоцитопения;
- ✦ поздняя кожная порфирия.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Анамнез позволяет получить сведения о возможном пути инфицирования, а иногда о перенесённом остром гепатите С.

Физикальное обследование

На доцирротической стадии малоинформативно, может быть незначительная гепатомегалия. Появление желтухи, спленомегалии, телеангиэктазий указывает на декомпенсацию функции печени или присоединение острого гепатита другой этиологии (HDV, алкогольный, лекарственный и др.).

Лабораторные исследования

Биохимический анализ крови: цитолитический синдром отражает активность трансаминаз (АЛТ и АСТ). Однако их нормальные показатели не исключают гистологическую активность гепатита.

При хроническом гепатите С активность АЛТ редко достигает высоких значений и подвержена спонтанным колебаниям. Постоянно нормальная активность трансаминаз в 20% случаев не коррелирует с выраженностью гистологических изменений. Только при повышении активности АЛТ в 10 раз и более можно с высокой степенью вероятности предполагать наличие мостовидных некрозов.

Серологические исследования: основной маркер наличия вируса в организме — HCV-РНК. Анти-HCV могут не выявляться у лиц с врождённым или приобретённым иммунодефицитом, у новорождённых от матерей-носителей или при использовании недостаточно чувствительных методов диагностики. Перед началом противовирусной терапии необходимо определить генотип HCV и вирусную нагрузку (количество копий вирусной РНК в 1 мл крови; показатель также может быть выражен в МЕ). Например, генотипы 1 и 4 хуже поддаются лечению интерферонами. Значение вирусной нагрузки особенно велико при инфицировании HCV с генотипом 1, поскольку при её значении ниже 2×10^6 копий/мл либо 600 МЕ/мл возможно сокращение курса лечения.

Инструментальные исследования

Инструментальные исследования аналогичны таковым при хроническом вирусном гепатите В, включая методы неинвазивной диагностики фиброза печени.

Гистологическая картина не имеет патогномоничных признаков, однако для HCV-инфекции характерно, помимо неспецифических воспалительно-некротических изменений, сочетание жировой и гидropической дистрофии, а также образование лимфоидных фолликулов. В ряде работ установлена чёткая корреляция выраженности воспаления и фиброза с вероятностью формирования цирроза.

Классификации индекса гистологической активности и фиброза — см. «Хронический гепатит В».

Дифференциальный диагноз

См. «Хронический гепатит В».

Показания к консультации других специалистов

См. «Хронический гепатит В».

ЛЕЧЕНИЕ

Лечению подлежат пациенты с высоким риском формирования цирроза печени, определяемому по биохимическим и гистологическим признакам.

Терапия хронического гепатита С направлена на достижение устойчивого вирусологического ответа, то есть элиминации сывороточной HCV-РНК через 6 мес после окончания противовирусной терапии, поскольку в этом случае рецидивы заболевания редки.

Вирусологический ответ сопровождают биохимические (нормализация АЛТ и АСТ) и гистологические (снижение индекса гистологической активности и индекса фиброза) изменения. Гистологический ответ может быть отсроченным, особенно при исходном фиброзе высокой степени. Отсутствие биохимического и гистологического ответа при достижении вирусологического требует тщательного исключения других причин повреждения печени.

Цели лечения

- Нормализация активности сывороточных трансаминаз.
- Элиминация сывороточной HCV-РНК.
- Нормализация или улучшение гистологической структуры печени.
- Предотвращение осложнений (цирроз, рак печени).
- Снижение смертности.

Показания к госпитализации

- Необходимость выполнения пункционной биопсии печени (не во всех случаях).
- Выраженные внепечёночные проявления хронического гепатита С.

- Декомпенсированный цирроз печени с портальной гипертензией и печёночной недостаточностью.

Немедикаментозное лечение

См. «Хронический гепатит В».

Медикаментозное лечение

Противовирусная терапия хронического гепатита С включает применение интерферонов альфа (простых или пегилированных) в комбинации с рибавирином.

Схема фармакотерапии зависит от генотипа HCV и массы тела пациента.

Препараты применяются в комбинации.

- Рибавирин внутрь 2 раза в сутки во время еды в следующей дозе: при массе тела до 65 кг — 800 мг/сут, 65–85 кг — 1000 мг/сут, 85–105 кг — 1200 мг/сут, выше 105 кг — 1400 мг/сут.
- Интерферон альфа в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в виде внутримышечных или подкожных инъекций. Или подкожно пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг 1 раз в неделю. Или подкожно пегинтерферон альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю.

При инфицировании HCV с генотипом 1 или 4 продолжительность курса комбинированного лечения составляет 48 нед.

При инфицировании HCV с другим генотипом эту схему лечения применяют в течение 24 нед.

В настоящее время идёт разработка новых противовирусных препаратов — ингибиторов ферментов HCV (протеаз, геликаз, полимераз). Предварительные результаты исследований свидетельствуют о наибольшей их эффективности в комбинации с пегинтерферонами.

Выделяют быстрый и ранний вирусологический ответ.

- Быстрый — снижение концентрации HCV-РНК в сыворотке крови до неопределяемого уровня через 4 нед от начала противовирусной терапии. При его наличии вероятность устойчивого вирусологического ответа после завершения полного курса лечения составляет 90%. При инфицировании HCV с генотипом 1 и низкой вирусной нагрузке (менее 2×10^6 копий/мл) возможно сокращение курса терапии до 24 нед.
- Ранний — снижение концентрации HCV-РНК в сыворотке крови до неопределяемого уровня или в 100 раз и более через 12 нед от начала противовирусной терапии. Если ранний ответ не достигнут, то продолжение противовирусной терапии с целью достижения устойчивого вирусологического ответа нецелесообразно (вероятность <10%). Однако при высоком риске прогрессирования HCV-инфекции возможно продолжение противовирусной терапии для улучшения биохимической и гистологической картины (профилактика цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы).

При декомпенсированном циррозе печени в исходе хронического гепатита С противовирусное лечение проводят по общим принципам. При этом вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа ниже, а частота побочных эффектов лекарственных средств выше, чем при лечении пациентов без цирроза печени.

При декомпенсированном циррозе печени противовирусную терапию начинают с низких доз интерферона альфа (1 МЕ) с постепенным их повышением до стандартных, а затем добавляют рибавирин.

Хирургическое лечение

См. «Хронический гепатит В».

Примерные сроки нетрудоспособности

См. «Хронический гепатит В».

ПРОГНОЗ

Частота развития цирроза печени при естественном течении хронического гепатита С достигает 20–25%. Однако возможны колебания этого показателя в значительных пределах, потому что развитие цирроза печени зависит от индивидуальных особенностей течения болезни и дополнительных повреждающих факторов (особенно алкоголя). Процесс формирования цирроза печени длится от 10 до 50 лет (в среднем — 20 лет). При инфицировании в возрасте 50 лет и старше прогрессирование заболевания ускорено.

Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных с циррозом печени составляет от 1,4 до 6,9%. Единственным способом предотвращения тяжёлых осложнений хронического гепатита С у пациентов с высоким риском прогрессирования болезни служит противовирусная терапия. Даже при декомпенсированном циррозе она снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы до 0,9–1,4% в год, а потребность в трансплантации печени — со 100 до 70%.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ D

СИНОНИМЫ

Хроническая HDV-инфекция (от англ. hepatitis D virus), хронический гепатит D.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хронический гепатит D — воспалительное заболевание печени, вызванное вирусами гепатитов D и B (коинфекция или суперинфекция), текущее без улучшения в течение 6 мес и более.

КОД ПО МКБ-10

B18.0 Хронический вирусный гепатит B с дельта-агентом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространённость носительства HDV, пути передачи, а также группы риска сходны с хроническим гепатитом B. Перинатальное заражение HDV-инфекцией наблюдают редко. Высокую заболеваемость гепатитом D отмечают на побережье Средиземного моря, Балканском полуострове, острове Тайвань, юге Индии, Ближнем Востоке, в некоторых районах Африки и бассейне реки Амазонки. Одновременное заражение HBV и HDV (коинфекция) или суперинфекция HDV на фоне хронического гепатита B приводит к развитию острого гепатита B+D (преимущественно в виде вспышек). Инкубационный период при коинфекции такой же, как при остром гепатите B, при суперинфекции он составляет 4–7 нед.

ПРОФИЛАКТИКА

Используют меры иммунопрофилактики, направленные против HBV-инфекции.

СКРИНИНГ

У больных хроническим гепатитом B определяют анти-HDV и HDV-РНК по следующим показаниям:

- ♦ проживание или длительное пребывание в эндемичных регионах по HDV-инфекции;
- ♦ указание на ко- или суперинфекцию HDV;
- ♦ быстро прогрессирующее течение хронического гепатита B;
- ♦ высокая биохимическая активность (повышение активности АЛТ в 5–10 раз);
- ♦ отсутствие HBV-ДНК при наличии биохимической активности гепатита.



Я победила
Гепатит С

с доказанной
эффективностью
ПегИнтрона®

ПегИнтрон

Пегинтерферон альфа

Сила, побеждающая вирус

Краткая информация о препарате ПегИнтрон® (пегинтерферон альфа-2b). Внимание! Полную информацию о препарате ПегИнтрон смотрите в Инструкции по применению. Форма выпуска: лиофилизат в стеклянных флаконах по 2 мл в дозировке 50, 80, 100 или 120 мкг ПегИнтрона в 0,5 мл раствора; шприц дозировкой 50, 80, 100, 120 или 150 мкг пегинтерферона в 0,5 мл. **Показания:** лечение больных старше 18 лет хроническим гепатитом В и С при отсутствии доказанного заболевания печени. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата, к любому интерферону, аутоиммунное заболевание, в т.ч. гепатит; тяжелое психическое заболевание или выраженные психические нарушения в анамнезе, тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, нестабильное или неконтролируемое в течение предыдущих 6 месяцев; нарушение функции щитовидной железы, не контролируемое медикаментозно; нарушение функции почек – клиренс креатинина менее 50 мл/мин (при применении в комбинации с рибавирином); декомпенсированное заболевание печени; эпилепсия; нарушение функции ЦНС; беременность, в том числе у женщины – партнерши пациента, грудное вскармливание. **Терапия** ПегИнтроном должна быть начата и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения больных гепатитом В или С. При лечении гепатита В ПегИнтрон назначается подкожно в дозе от 1,0 до 1,5 мкг/кг/нед. от 24 до 52 недель. При комбинированной терапии гепатита С с рибавирином ПегИнтрон назначают в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг/кг/нед. Продолжительность терапии: при генотипе 1 HCV – 24 или 48 недель, при генотипе 2 и 3 HCV – 24 недели. **Побочные явления:** головная боль, боль, воспаление в месте инъекции, утомляемость, озноб, лихорадка, депрессия, боль в суставах, тошнота, анорексия, мышечно-скелетные боли, раздражительность, гриппоподобные симптомы, диарея, боль в животе, астения, фарингит, снижение массы тела, анорексия, чувство тревоги, нарушение концентрации внимания, головокружение, транзиторное тромбоцитопения, тахикардия, ринит, изжаривания вкуса (>10 %). **С осторожностью** применять при сердечной недостаточности, инфаркте миокарда или нарушении функции печени и почек, лихорадке, гидратации, обезвоживании, приводящих к инвалидизации, изменениях в легких, изменениях органа зрения, изменениях зубов и пародонта, изменениях щитовидной железы, псориазе, саркоидозе, пересадке органов.



За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании Шеринг-Плау Централ Ист АГ в Москве в отдел противовирусных препаратов. Адрес: 119040, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2; тел.: (495) 916 71 00.
Для медицинских специалистов: SP-PB-HEP-67-10/07.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Клинические рекомендации. Гастроэнтерология



208 с., 2008 г.

Главный редактор
акад. РАМН В.Т. Ивашкин

Отличительные особенности

- Издание содержит клинические рекомендации по наиболее распространённым гастроэнтерологическим заболеваниям, подготовленные и рекомендованные Российской гастроэнтерологической ассоциацией. Клинические рекомендации включают действия врача при диагностике, лечении, профилактике и реабилитации. В сборник вошли общие и частные вопросы гастроэнтерологии.
- Соблюдение международной методологии в подготовке данных клинических рекомендаций гарантирует их современность, достоверность, обобщение лучшего мирового опыта и знаний, применимость на практике. Поэтому клинические рекомендации имеют преимущества перед традиционными источниками информации (учебники, монографии, руководства) и позволяют врачу принимать обоснованные клинические решения.
- Предназначено гастроэнтерологам, врачам общей практики, интернам, ординаторам и студентам старших курсов медицинских вузов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятая классификация отсутствует. В диагнозе указывают выявленные маркёры HBV и HDV-инфекции, биохимическую и/или гистологическую активность, индекс фиброза.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель — неполный РНК-содержащий вирус, для экспрессии и проявления патогенности которого необходимо наличие HBV. В вирусе домены pre-S1 и pre-S2 представлены в небольшом количестве, поэтому гепатотропность ему создаёт оболочка, состоящая из HBsAg. Антигенный ядерный фосфолипопротеин HDAg связан с РНК. Выделяют один серотип и три генотипа HDV.

ПАТОГЕНЕЗ

Репликация HDV происходит только в пределах гепатоцита. Основную роль в патогенезе поражения печени при хронической HDV-инфекции играет иммуноопосредованный лизис инфицированных гепатоцитов, хотя не исключено и прямое цитопатическое действие вируса.

Хронизация коинфекции HBV+HDV происходит редко (в 2% случаев), тогда как суперинфекция HDV имеет высокий риск развития хронического гепатита D (90%).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В 15% случаев хронический гепатит D протекает доброкачественно, однако у большинства больных наблюдают быстрое прогрессирование заболевания с формированием цирроза печени. При неблагоприятном течении (преимущественно у наркоманов) развитие печёночной недостаточности происходит в сроки от нескольких месяцев до двух лет. В то же время у некоторых пациентов функция печени остаётся стабильной в течение десятилетий, несмотря на наличие цирроза. Частота развития гепатоцеллюлярной карциномы сходна с таковой при хроническом гепатите В.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Анамнез позволяет установить факт ко- или суперинфекции HDV.

Физикальное обследование

Физикальное обследование у 70–80% больных выявляет признаки цирроза печени уже через 3–5 лет после инфицирования.

Лабораторные исследования

Биохимический анализ крови: активность АЛТ и АСТ, как правило, повышена.

При формировании цирроза и портальной гипертензии закономерно проявляются признаки печёночной недостаточности и гиперспленизма (1–3-ростковые цитопении).

Серологические исследования: при хронической HDV-инфекции в крови выявляют высокий титр анти-HDV IgG. О репликации HDV свидетельствует наличие HDV-РНК в сыворотке крови.

Инструментальные исследования

См. «Хронический гепатит В».

Дифференциальный диагноз

См. «Хронический гепатит В».

Показания к консультации других специалистов

См. «Хронический гепатит В».

ЛЕЧЕНИЕ**Цели лечения**

- Нормализация активности сывороточных трансаминаз.
- Элиминация сывороточной HDV-РНК.
- Улучшение гистологической структуры печени.
- Предотвращение осложнений (цирроз, рак печени).
- Снижение смертности.

Показания к госпитализации

См. «Хронический гепатит В».

Немедикаментозное лечение

См. «Хронический гепатит В».

Медикаментозное лечение

Противовирусная терапия хронического гепатита D включает применение интерферонов альфа в высокой дозе длительными курсами.

Интерферон альфа назначают в дозе 5–6 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в виде внутримышечных или подкожных инъекций в течение 48 нед.

В последние годы появились данные о более высокой эффективности лечения HDV пегинтерферонами. Применяют пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг в неделю или пегинтерферон альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю в виде подкожных инъекций. Продолжительность курса — 48 нед.

Отсутствие вирусологического ответа (элиминации HDV-РНК) на противовирусную терапию в ряде случаев может быть сопряжено с биохимическим и гистологическим ответом, в том числе с обратным развитием выраженного фиброза и даже цирроза печени.

В случае безуспешной противовирусной терапии возможно неопределённо длительное назначение интерферонов альфа в низких дозах с целью профилактики прогрессирования фиброза и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Назначение аналогов нуклеозидов (ламивудин и др.) целесообразно только в случаях одновременной репликации вирусов гепатита В и D. Доказательств эффективности подобной комбинации недостаточно.

Хирургическое лечение

См. «Хронический гепатит В».

Примерные сроки нетрудоспособности

См. «Хронический гепатит В».

ПРОГНОЗ

Отсутствие лечения хронического гепатита D ведёт к формированию цирроза печени у 80–85% больных через 3–5 лет. Вместе с тем декомпенсация функции печени нередко наступает значительно позже — через 10 лет и более. После проведения полного курса противовирусной терапии частота рецидивов может превышать 90%, однако у большинства пациентов лечение позволяет существенно улучшить биохимические и гистологические показатели.

Патогенетическая (поддерживающая) терапия хронических вирусных гепатитов

А.Р. Рейзис

ЦНИИ эпидемиологии РЗ и СЦ РФ

Безусловным приоритетом в лечении хронических вирусных гепатитов является противовирусная терапия, наряду с которой однако правомочен и целесообразен учёт и коррекция многосторонних метаболических нарушений, связанных с поражением печени, главного органа-мишени при этой инфекции. Поэтому **вторым обязательным компонентом помощи больным с вирусными гепатитами является патогенетическое лечение, направленное на коррекцию этих многочисленных нарушений.**

Ключевым звеном патогенеза вирусных гепатитов является внутripечёночный холестаз, при ХВГ преимущественно субклинический. С ним тесно связаны такие патологические процессы, как стеатоз, оксидативный стресс, апоптоз, в свою очередь усугубляющие его, образуя порочный круг и отягощая течение инфекции.

В качестве препарата выбора, позволяющего решать эти проблемы при хронических вирусных гепатитах, в последние годы всё шире применяют урсодоксиколовую кислоту (УДХК) — «Урсосан» и другие препараты — многостороннее действие которой охватывает все основные патогенетические линии, купируя или уменьшая их влияние.

Как выяснилось, кроме классического антихолестатического действия, УДХК обладает выраженным антиоксидантным действием («мусорщик свободных радикалов»), за счёт активации глутатион-восстанавливающих ферментов. Известное гипохолестеринемическое действие УДХК благоприятно влияет ещё на одну важную составляющую патогенеза хронического вирусного гепатита — стеатоз, снижая всасывание холестерина в кишечнике, синтез его в печени и секрецию в жёлчь.

УДХК обладает мембрано-стабилизирующим, гепатопротективным действием (уменьшение токсического повреждения гепатоцитов и эпителия жёлчных протоков). В экспериментальных и клинических работах УДХК убедительно снижает активность АЛТ, ЩФ, ГГТП, уровень билирубина и холестерина в крови, существенно повышает экскрецию жёлчных кислот и скорость тока жёлчи. Достоверно улучшается гистологическая картина: уменьшается дегенерация гепатоцитов и пролиферация холангиоцитов, а также выраженность инфильтрации и воспаления. Кроме того, показано, что УДХК на разных уровнях блокирует патологический каскад медиаторов, запускающих апоптоз, устраняя или частично нейтрализуя этот важнейший механизм прогрессирования хронических вирусных гепатитов, а также способствует уменьшению фиброза, что является одной из главных целей лечения хронических вирусных гепатитов.

По данным метаанализа 29 протоколов клинических испытаний (2007), проведённых с соблюдением требований доказательной медицины (двойные слепые плацебо-контролируемые мультицентровые испытания), применение УДХК при хронических вирусных гепатитах ведёт к существенному снижению активности трансаминаз к концу лечения и в катамнезе. По результатам наших исследований, «Урсосан» (УДХК), кроме того, потенцирует противовирусный эффект терапии интерферонами (59,5% против 37,7% стабильной ремиссии) и снижает частоту рецидивов: 10% против 26,6%. Кроме того, «Урсосан» в 3,5 раза уменьшает частоту и выраженность побочных эффектов интерферо-

нов в отношении ЖКТ (боли в животе, анорексия, похудение): с 29 до 7,8%. У больных с нерепликативной фазой хронического гепатита к концу курса лечения урсосаном отмечается улучшение общего состояния, исчезновение жалоб, полная нормализация АЛТ. УДХК отличается хорошей переносимостью в любом возрасте. Применение её целесообразно и эффективно при всех формах хронических вирусных гепатитов: в репликативной фазе, в сочетании с противовирусным лечением, в нерепликативной фазе (или в случае невозможности применения противовирусных препаратов: противопоказания, другие причины), в виде монотерапии. Особенно важна поддерживающая терапия для пациентов, у которых ХВГ протекает на фоне предшествовавшей или сопутствующей патологии, дополнительно повреждающей печень (токсические, в т.ч. алкогольные, медикаментозные, лучевые воздействия, бластные процессы, ожирение, сахарный диабет, заболевания ЖКТ и гепатобилиарной сферы и т.д.). Доза УДХК при хронических вирусных гепатитах 10–12 мг/кг/сут. Длительность курса от 3–6 до 12–18 мес.

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

СИНОНИМЫ

Нет.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Алкогольная болезнь печени (АБП) — группа нозологических форм, обусловленных повреждающим действием этанола на клетки печени. По клиническим и морфологическим критериям выделяют три её основные формы: стеатоз, гепатит и цирроз.

КОД ПО МКБ-10

- K70 Алкогольная болезнь печени.
- K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени.
- K70.1 Алкогольный гепатит.
- K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени.
- K70.3 Алкогольный цирроз печени.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Истинная распространённость АБП неизвестна, однако, по данным специализированных клиник, её частота сопоставима со столь известными заболеваниями печени, как вирусные гепатиты В и С.

ПРОФИЛАКТИКА

Целенаправленное выявление ранних стадий АБП у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

СКРИНИНГ

См. «Профилактика».

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Алкогольный стеатоз печени (жировой гепатоз).
- Алкогольный гепатит.
- Алкогольный цирроз.

Алкогольный гепатит нередко, особенно в отечественной литературе, подразделяют на острый и хронический. При этом следует учитывать отсутствие в ряде случаев чёткой границы между этими нозологическими формами.

Употребление более 40 г чистого этанола в день представляет риск развития АБП, употребление более 80 г чистого этанола на протяжении 10 лет и более повышает вероятность формирования цирроза печени. Однако прямой корреляции между степенью поражения печени и количеством принимаемого алкоголя нет: менее 50% лиц, употребляющих его в опасных дозах, страдают от тяжёлых форм повреждения печени — гепатита и цирроза. В развитии тяжёлых форм АБП играют роль такие сопутствующие факторы, как генетическая предрасположенность, женский пол, инфицирование вирусами гепатита В и С, трофологическая недостаточность, пищевой дисбаланс.

Окисление этанола происходит при участии алкогольдегидрогеназы и системы микросомального этанолового окисления с вовлечением этанол-индуцибельного цитохрома Р-450 (CYP2E1). Оба ферментативных пути генерируют токсический метаболит этанола — ацетальдегид, который обладает способностью к образованию комплексов с белком, что сопровождается многочисленными патологическими метаболическими эффектами. К ним относятся активация ферментов, подавление репарации ДНК, продукция антител, истощение глутатиона, разобщение окисления и фосфорилирования, нарушение утилизации кислорода и повышенный синтез коллагена. Развитие алкогольного гепатита сопровождается секрецией цитокинов с признаками острофазового ответа, что проявляется повышением уровней ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α . Во многом это обусловлено избыточной стимуляцией купферовских клеток печени липополисахаридами кишечного происхождения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Алкогольный стеатоз печени у большинства больных протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании. Иногда пациенты отмечают дискомфорт, тупую ноющую боль в правом верхнем квадранте живота, тошноту.

Клинические признаки алкогольного гепатита варьируют от полного отсутствия каких-либо симптомов до классической картины тяжёлого поражения печени с симптомами печёночной недостаточности. Пациенты жалуются на слабость, отсутствие аппетита, тошноту и рвоту, нарушение ритма сна и бодрствования, повышение температуры тела, кровоточивость, иногда кожный зуд. Следует учитывать, что острый алкогольный гепатит часто наслаивается на фоновый цирроз печени, значительно утяжеляя его течение.

Алкогольный цирроз характеризуется широким спектром клинических признаков — от практически бессимптомного течения до тяжёлых прогрессирующих форм с высокой смертностью. В ряде случаев диагноз устанавливается только при появлении симптомов декомпенсации заболевания. Выраженность диспепсии, появляющейся на более ранних стадиях заболевания, увеличивается. Асцит появляется раньше, чем при вирусных циррозах печени.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Сбор анамнеза имеет важнейшее значение для диагностики АБП, так как именно на этом основано установление этиологического фактора заболевания. Учитывая, что пациенты нередко склонны скрывать злоупотребление алкоголем, целесообразен расспрос родственников и использование специальных анкет.

Физикальное обследование

При стеатозе печени пальпаторно печень увеличена, гладкая, с закруглённым краем. Осмотр пациента с тяжёлым алкогольным гепатитом позволяет выявить желтушность кожи и слизистых, яркие множественные телеангиэктазии, гепатомегалию (на стадии цирроза — спленомегалию и асцит), гинекомастию, контрактуру

Дюпюитрена, периферическую полинейропатию, признаки печёночной энцефалопатии. При физикальном обследовании обращают внимание на вышеуказанные стигмы злоупотребления алкоголем и кожные проявления цирроза (сосудистые звёздочки, пальмарная эритема). Характерны увеличение печени и селезёнки, часто встречается желтуха. Клиническую картину заболевания дополняют осложнения цирроза. К ним относят портальную гипертензию с отёками, асцитом, варикозным расширением вен пищевода и желудка; печёночную недостаточность с коагулопатией и энцефалопатией; спонтанный бактериальный перитонит.

Лабораторные исследования

При алкогольном стеатозе лабораторные показатели, как правило, не изменены. Возможно увеличение среднего объёма эритроцитов и активности γ -ГТ. Повышение ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ) свидетельствует о развитии следующей стадии АБП, т.е. гепатита. На злоупотребление алкоголем указывает повышение уровня углеводдефицитного (десилизированного) трансферрина.

Для алкогольного гепатита характерны макроцитарная анемия, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. Изредка отмечают лейкопению, которая исчезает при прекращении приёма алкоголя. Приблизительно у 10% больных отмечают тромбоцитопению, причиной которой служит либо прямое токсическое действие алкоголя на продукцию мегакариоцитов, либо гиперспленизм. В биохимических тестах обычно повышено значение АСТ, однако редко более чем в 10 раз. Изменяется соотношение АСТ и АЛТ в пользу первого показателя. К характерным признакам алкогольного повреждения печени относится повышение γ -ГТ. У 60–90% больных повышен сывороточный билирубин; десятикратное и более увеличение этого показателя в комбинации с удлинением протромбинового времени (увеличением протромбинового индекса) свидетельствует о тяжёлом алкогольном гепатите с риском летального исхода более чем в 50% случаев. Даже в отсутствие цирроза печени у 50–75% больных алкогольным гепатитом отмечается снижение сывороточного альбумина при умеренном повышении уровня γ -глобулинов.

Изменения при алкогольном циррозе аналогичны таковым при гепатите, однако на первый план выходят проявления не воспаления, а печёночной недостаточности и портальной гипертензии. Активность ферментов цитолиза определяется выраженностью сопутствующего гепатита и оставшейся функционирующей печёночной паренхимой. Умеренно повышен уровень γ -глобулинов и иммуноглобулинов, преимущественно класса А. Нарушение синтетической функции печени выражается в снижении сывороточного альбумина, холинэстеразы и удлинении протромбинового времени (снижении протромбинового индекса).

Инструментальные исследования

При УЗИ в случае алкогольного стеатоза обнаруживают увеличенную печень повышенной эхогенности. Биопсия печени позволяет обнаружить жировые включения, которые локализуются преимущественно в гепатоцитах 2-й и 3-й зон печёночного ацинуса, в более тяжёлых случаях капли жира распределяются диффузно. Чаще всего жировые включения большие (крупнокапельное ожирение или макровезикулярный стеатоз). Мелкокапельное ожирение (микровезикулярный стеатоз) ассоциировано с повреждением митохондрий и имеет худший жизненный прогноз.

Ультрасонография позволяет дифференцировать алкогольный гепатит от билиарной обструкции (важно для больных с желтухой), выявить субклиническую форму асцита. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием и МРТ позволяют выявить степень развития коллатерального печёночного кровотока и сопутствующую патологию поджелудочной железы. При гистологическом исследовании гепатоциты находятся в состоянии баллонной и жировой дистрофии; практически обязательное присутствие последней послужило поводом для

введения термина «алкогольный стеатогепатит». В цитоплазме гепатоцитов находят алкогольный гиалин (тельца Мэллори), который представляет эозинофильные включения, состоящие из конденсированных промежуточных микрофиламентов цитоскелета. Тельца Мэллори характерны для алкогольного повреждения печени, но могут встречаться и при других её болезнях. Имеется в той или иной степени выраженный перивенулярный и перисинусоидальный фиброз, локализованный преимущественно вокруг центральных вен, очаговая инфильтрация нейтрофилами с некрозом гепатоцитов в зоне инфильтрации.

При алкогольном циррозе ультрасонография и другие методы визуальной диагностики (компьютерная томография, МРТ) позволяют подтвердить диагноз цирроза, уточнить характер структуры печени и степень портальной гипертензии, выявить субклинический асцит и дифференцировать алкогольный цирроз печени от других форм её повреждения, в частности, гепатоцеллюлярной карциномы. Цветная дуплексная сонография даёт возможность выявить направление печёчного кровотока, степень развития коллатерального кровообращения, наличие тромбов в сосудах печени. ФЭГДС проводят с целью обнаружения варикозного расширения вен пищевода и желудка и определения его степени, выявления портальной гастропатии (эрозивно-геморрагический гастрит) и оценки риска кровотечения. Ректоскопия применяется для выявления аноректальных варикозных узлов. Лапароскопия с биопсией печени позволяют описать поверхность печени, размеры узлов регенерации и морфологически подтвердить диагноз. Эти исследования проводятся только в отсутствие противопоказаний к ним. Чрескожная пункционная биопсия печени часто невыполнима из-за противопоказаний (в первую очередь, коагулопатии) и сопряжена с большим количеством диагностических ошибок.

Дифференциальный диагноз

Алкогольный стеатоз дифференцируют от неалкогольного стеатоза или стеатогепатита на фоне избыточной массы тела, сахарного диабета, гиперлипидемии и т.д. Главное — установление этиологического фактора заболевания, так как лабораторные и гистологические признаки алкогольного и неалкогольного стеатоза очень схожи. Необходимо принимать во внимание возможность развития стеатоза смешанной этиологии.

Дифференциальную диагностику алкогольного гепатита следует проводить с различными формами холестаза другой этиологии, лекарственным и вирусным гепатитом. Для этого необходим тщательный сбор анамнеза заболевания и исследование типичных для АБП серологических маркёров (γ -ГТ, IgA, углеводдефицитный трансферрин и др.). Характерная гистологическая картина алкогольного гепатита создаёт трудности для его дифференциальной диагностики с неалкогольным стеатогепатитом.

При алкогольном циррозе дифференциальная диагностика проводят с циррозом печени другой этиологии (тщательно выясняют этиологический фактор заболевания) и, в некоторых случаях, с фокальной нодулярной гиперплазией. Необходимо исключить гепатоцеллюлярную карциному (обязательно исследуется уровень α -фетопroteinа) или метастатическое поражение печени.

Показания к консультации других специалистов

При тяжёлых формах АБП обычно требуется консультация нарколога. В случае поражения центральной и периферической нервной системы оценка статуса и коррекция терапии проводится с участием невролога. На стадии цирроза показана консультация хирурга — специалиста по лечению портальной гипертензии. При декомпенсированном циррозе необходима консультация хирурга-трансплантолога.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Ликвидация непосредственной угрозы жизни при тяжёлом алкогольном гепатите, предотвращение прогрессирования АБП до цирроза, при диагностике на стадии цирроза — предотвращение его декомпенсации.

Показания к госпитализации

Впервые выявленный аутоиммунный гепатит с высокой биохимической активностью, декомпенсированный цирроз печени с осложнениями портальной гипертензии и печёночной недостаточностью.

Немедикаментозное лечение

Полное исключение алкоголя, ограничение животных жиров; при высокой активности и декомпенсации цирроза — полупостельный режим. При асците — ограниченное употребление поваренной соли и жидкости. При тяжёлом течении гепатита необходимо обеспечить пациенту полноценное питание с достаточным количеством углеводов, протеинов и жиров, чтобы предупредить эндогенный катаболизм белков и обеспечить полноценный глюконеогенез для предотвращения гипогликемии. Калорийность суточного рациона должна рассчитываться исходя из 40 ккал/кг и 1,5–2,0 г белка на килограмм (при отсутствии печёночной энцефалопатии дозу белка подбирают индивидуально в зависимости от переносимости).

Медикаментозное лечение

Алкогольный стеатоз

Применяют одну из следующих схем:

- ♦ «эссенциальные» фосфолипиды 600 мг 3 раза в день во время еды 3–6 мес;
- ♦ адеметионин 400–800 мг 2 раза в день не позднее 18 ч 3–6 мес;
- ♦ урсодезоксихолевая кислота 15 мг/кг в день 3 раза в день 3–6 мес*.

Необходимо полноценное питание с добавлением поливитаминов (в первую очередь, фолиевой кислоты и тиамин). При выполнении всех рекомендаций стеатоз регрессирует с восстановлением нормальной структуры печени.

Алкогольный гепатит

При анорексии применяют сбалансированное зондовое или парентеральное питание, исходя из указанной выше калорийности. Показано назначение витаминов, особенно фолиевой кислоты и витаминов группы В, микроэлементов (цинк, селен).

Глюкокортикоиды назначают больным тяжёлым алкогольным гепатитом с нарушением функции печени, то есть при индексе Мэддрей >32 (см. «Прогноз») и/или наличием спонтанной печёночной энцефалопатии. У таких пациентов применение кортикоидов позволяет улучшить краткосрочный жизненный прогноз.

Метилпреднизолон внутрь 32 мг/сут (или эквивалентные дозы преднизолона) в течение 4–6 нед с постепенным снижением дозы и её отменой. Длительные курсы лечения глюкокортикоидами нецелесообразны.

При отсутствии снижения уровня сывороточного билирубина более чем на 25% от исходного на 6–9-й день терапии глюкокортикоидами:

- ♦ пентоксифиллин внутрь 400 мг 3 раза в день 4–6 нед;
 - ♦ возможна комбинация глюкокортикоидов и пентоксифиллина.
- Дополнительно целесообразно назначение препаратов метаболического действия:
- ♦ адеметионин в/м или в/в 400–800 мг/сут в течение 2–3 нед с последующим назначением внутрь 800–1600 мг/сут в течение 1–6 мес;

* Урсосан (урсодезоксихолевая кислота) капсулы 250 мг, упаковка по 10, 50 или 100 шт. Производитель: PRO.MED.CS Praha a.s. (Чешская Республика).

епа-Мерц®

Эффективен при
токсических поражениях печени
жировой дистрофии печени
острых и хронических гепатитах
циррозах печени

Мерц
нулы

Гела-Мерц
инфузионный
концентрат



Гепе-Мерц (L-орнитин-L-аспартат)

Улучшает метаболизм печеночных клеток
имулирует дезинтоксикационную функцию печени
звреживает нейротоксические субстанции (аммиак)
Корректирует печеночную энцефалопатию
особствует регрессу портокавальных анастомозов
Снижает печеночные ферменты

Рег. удостоверение П № 015093/01, П № 015093/02 от 22.03.2007



Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГА»,
Германия, Франкфурт-на-Майне
Представительство в России: (495) 660-76-95
www.merz.ru

Торговое название Гепат-Мерц

Международное непатентованное название орнитин

Лекарственная форма гранулы для приготовления раствора для приема внутрь
концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

5 г гранул содержат

Активное вещество: L-орнитина-L-аспартата 3 г

Описание

Смесь гранул оранжевого и белого цвета

Прозрачный раствор светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гипоазотемическое средство

Код АТХ: A05BA

Фармакологические свойства

Снижает повышенный уровень аммиака в организме, в частности, при заболеваниях печени. Действие препарата связано с его участием в орнитиновом цикле мочевинообразования Кребса (образование мочевины из аммиака). Способствует выработке инсулина и соматотропного гормона. Улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания.

Фармакокинетика. Орнитин аспартат диссоциирует на составляющие его компоненты — аминокислоты орнитин и аспартат, которые всасываются в тонкой кишке путем активного транспорта через кишечный эпителий. Выводится с мочой через цикл мочевинообразования.

Показания к применению

Острые и хронические заболевания печени, сопровождаемые гипераммониемией.

Печеночная энцефалопатия (латентная и выраженная).

Противопоказания

Выраженная почечная недостаточность при показателе креатинина более 3 мг/100 мл, гиперчувствительность к компонентам препарата, период лактации.
С осторожностью — беременность.

Способ применения и дозы

Внутрь по 1 пакету гранул, растворенных в 200 мл жидкости, 2-3 раза в сутки после еды.

Внутривенно вводят до 4-х ампул в сутки, растворив содержимое ампул в 500 мл инфузионного раствора. При печеночной энцефалопатии в зависимости от степени тяжести состояния вводят до 8 ампул в сутки. Длительность инфузии, частота и продолжительность лечения определяются индивидуально. Максимальная скорость внутривенного введения — 5 г в час.

Не растворять более 6 ампул в 500 мл инфузионного раствора!

Побочное действие

Аллергические реакции, в отдельных случаях возможны тошнота и рвота.

Передозировка

Симптомы: усиление выраженности побочных действий.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Не описано

Особые указания

При постановке диагноза печеночная энцефалопатия из-за основного заболевания необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь, 3 г. По 10 или 30 пакетиков (5 г) гранул для приготовления раствора для приема внутрь, содержащего 3 г L-орнитина-L-аспартата, упаковывают в картонную коробку с инструкцией по применению.

Срок годности

5 лет

не применять после истечения срока годности

Условия хранения

При температуре не выше 25°C

В недоступном для детей месте

Условия отпуска из аптек

без рецепта.

Предприятие-производитель

«Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГА» D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне

Представительство в Москве «Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГА»: 1-я ул.Ямского поля 9/13

телефон: (495) 257 38 10

www.merz.ru

- ♦ эссенциальные фосфолипиды в/в струйно, медленно или капельно 500–1000 мг (10–20 мл) в сутки в течение 2–3 нед с последующим назначением внутрь 1800 мг/сут в течение 3–6 мес.

При холестатической форме алкогольного гепатита

Урсодезоксихолевая кислота 15 мг/кг массы тела в сутки 3 раза в день в течение 3–6 мес.

Лечение печёночной энцефалопатии

Орнитин аспартат 20–40 г/сут в/в медленно (максимальная скорость — 5 г/ч) в зависимости от степени нарушения сознания; при уменьшении степени энцефалопатии внутрь 5 г 2–3 раза в день, предварительно растворив в 100–200 мл жидкости. Следует отметить, что орнитин аспартат, помимо влияния на механизмы развития печеночной энцефалопатии, обладает также гепатопротективными свойствами.

При прекоме или коме назначают лактулозу: 20–30 г порошка или 30–50 мл сиропа 3 раза в сутки, затем — в индивидуальной поддерживающей дозе для достижения полуоформленного стула (в среднем, две дефекации в день). Возможно использование лактулозы в виде ректальных клизм (300 мл сиропа на 700 мл воды).

Лечение отёчно-асцитического синдрома

- Заместительная терапия внутривенными инфузиями 10% или 20% раствора альбумина; доза и длительность введения препарата устанавливается индивидуально в зависимости от клинического состояния и уровня сывороточного альбумина. Средняя разовая доза — 200 мл.
- Мочегонные препараты в индивидуально подобранной дозе до достижения положительного диуреза (в среднем + 200–300 мл/сут).

Внутрь принимают:

- ♦ спиронолактон 100–400 мг/сут;
- ♦ фуросемид 40–160 мг/сут внутрь или внутривенно в эквивалентных дозах.

Алкогольный цирроз — см. «Цирроз».

Хирургическое лечение

Жизнеугрожающие осложнения портальной гипертензии — варикозное расширение вен пищевода и желудка, резистентный асцит — показание к выполнению хирургических вмешательств: склерозирование или лигирование варикозных вен, наложение портокавальных анастомозов, трансъюгулярное портокавальное шунтирование и др. Радикальным методом лечения может быть трансплантация печени.

Показания к трансплантации печени при АБП:

- ♦ декомпенсированный цирроз;
- ♦ тяжёлый алкогольный гепатит, резистентный к терапии.

В большинстве трансплантационных центров для включения пациента в лист ожидания необходимо 6-месячное воздержание от алкоголя.

Примерные сроки нетрудоспособности

При алкогольном стеатозе трудоспособность сохранена. При алкогольном гепатите вариabельна, в зависимости от тяжести течения; при тяжёлых формах может достигать 45–60 дней. При циррозе, как правило, трудоспособность утрачена.

ПРОГНОЗ

Определяется стадией АБП и воздержанием от приёма алкоголя. При соблюдении последнего условия алкогольный стеатоз представляет собой обратимое состояние. Алкогольный гепатит имеет существенно более серьёзный прогноз. Для определения краткосрочного прогноза предложено определение индекса (дискриминантной функции, DF) Мэддрея. $DF = 4,6x$ (протромбиновое время пациента в секундах — контрольное протромбиновое время в секундах) + общий билирубин

в мг/дл. При индексе Мэддрея <32 прогноз относительно благоприятный. Если индекс Мэддрея >32 , то вероятность летального исхода в период текущей госпитализации $>50\%$. При строгой абстиненции у пациентов без исходного цирроза после первого эпизода тяжёлого гепатита цирроз формируется в 15–20% случаев, 2-летняя выживаемость составляет 90%. Продолжение приёма алкоголя ведёт к формированию цирроза у 40% больных, а 2-летняя выживаемость не превышает 15%. Прогноз алкогольного цирроза во многом определяется повторными атаками гепатита.

НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

СИНОНИМЫ

Метаболический гепатит.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — гетерогенная группа патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота выявления НАСГ при гистологическом исследовании печени в странах Западной Европы и США составляет 7–9%. Обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволило выдвинуть предположение, что в 60–80% случаев цирроз неясной этиологии формируется в исходе нераспознанного НАСГ. В США 2–6% от общего числа трансплантаций печени выполняют у больных НАСГ на стадии декомпенсированного цирроза.

ПРОФИЛАКТИКА

Включает предотвращение и успешное лечение заболеваний, исключение факторов риска НАСГ.

СКРИНИНГ

Заключается в своевременном обследовании пациентов с различными проявлениями метаболического синдрома (ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа) на предмет изменения функциональных печёночных тестов. Скринингу подлежат также пациенты с отягощённым наследственным анамнезом и больные хроническим гепатитом неуточнённой этиологии.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Жировой гепатоз (стеатоз) печени.
- НАСГ.
- НАСГ с фиброзом.
- Фиброз, в свою очередь, подразделяется на четыре стадии (см. ниже).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

НАСГ традиционно подразделяют на первичный и вторичный. В основе первичного НАСГ лежит синдром инсулинорезистентности, другими словами, НАСГ в подавляющем большинстве случаев представляет собой проявление метаболического синдрома. В связи с этим применяемые для верификации метаболического синдрома большие и малые критерии (абдоминально-висцеральное ожирение, арте-

риальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, ИТГ и/или сахарный диабет 2-го типа, гиперурикемия и т.д.) могут служить основой для диагностики НАСГ.

С первичным НАСГ тесно ассоциированы следующие патологические состояния.

- Ожирение, в особенности висцеральное, риск развития которого повышается с возрастом. У 75% пациентов с НАСГ индекс массы тела (ИМТ) повышен на 10–40% по сравнению с нормой. Ожирение (ИМТ >30 кг/м²) в 95–100% случаев ассоциировано с развитием стеатоза печени и в 20–47% — с НАСГ.
- Сахарный диабет 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе сочетается у 60% больных с жировой дистрофией, у 15% — с НАСГ. Тяжесть поражения печени имеет связь с тяжестью нарушения обмена глюкозы.
- Гиперлипидемию выявляют у 20–80% больных НАСГ. Характерно, что с гипертриглицеридемией НАСГ сочетается чаще, чем с гиперхолестеринемией.

Список этиологических факторов вторичного НАСГ достаточно обширен, хотя по отдельности каждый из них наблюдают относительно редко. К числу этих факторов относят:

- ♦ лекарственные препараты (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные средства и др.);
- ♦ синдром мальабсорбции (как следствие наложения илеоэктопического анастомоза, расширенной резекции тонкой кишки, гастропластики по поводу ожирения и т.д.);
- ♦ быстрое похудание;
- ♦ длительное парентеральное питание;
- ♦ синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки;
- ♦ абетапопротеинемия;
- ♦ липодистрофия конечностей;
- ♦ болезнь Вебера-Крисчена;
- ♦ болезнь Вильсона-Коновалова и некоторые другие.

В качестве модели патогенеза НАСГ предложена теория «двух ударов». При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и формируется стеатоз печени. Это рассматривают как «первый удар». Последовательно или одновременно развивается оксидативный стресс — «второй удар» — как следствие разобщения процессов окисления и фосфорилирования под влиянием СЖК, провоспалительных цитокинов (в первую очередь, фактора некроза опухоли α — TNF- α) и некоторых других веществ.

Патогенетическая основа развития первичного НАСГ — феномен инсулинорезистентности, для которого характерно снижение чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или даже повышенном количестве. Причины инсулинорезистентности недостаточно изучены. В большей части случаев отчетливо прослеживают роль наследственных факторов, таких, как мутации генов, регулирующих процессы окисления СЖК, окислительное равновесие в клетке и экспрессию TNF- α . Кроме того, установлено влияние «внешних» факторов риска: гиперкалорийной диеты; низкой физической активности; патологических состояний, сопровождающихся избыточным бактериальным ростом в кишечнике.

Один из важных механизмов инсулинорезистентности — фосфорилирование инсулинового рецептора 1-го типа, опосредованное действием TNF- α . Фосфорилирование уменьшает сродство рецептора к инсулину и транспорт глюкозы в клетки. Полагают, что дополнительной причиной повышенной продукции TNF- α может служить активация клеток Купфера под действием бактериальных антигенов, поступающих по воротной вене.

Снижение чувствительности тканей к инсулину и нарушение поступления в клетки глюкозы сопровождается повышением скорости липолиза в жировой

ткани и увеличением концентрации СЖК в сыворотке крови. Гиперинсулинемия также способствует снижению скорости β -окисления СЖК в печени и нарастанию синтеза липопротеинов очень низкой плотности. Избыточное поступление СЖК в печень, образование из них эфиров (триглицеридов) и одновременно снижение скорости окисления СЖК способствуют формированию жировой дистрофии гепатоцитов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Большинство пациентов, страдающих НАСГ (65–80%), — женщины. Средний возраст на момент диагностики составляет 50 лет.

Для НАСГ не характерно наличие яркой симптоматики. Больные, как правило, не предъявляют каких-либо жалоб. Проявления НАСГ неспецифичны и не коррелируют со степенью его активности. В большинстве случаев поражение печени выявляют при обследовании по поводу других проявлений метаболического синдрома: ожирения, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа, желчнокаменной болезни и т.д.

Наиболее распространённый симптом — астения. Реже отмечают чувство тяжести, ноющие боли в правом верхнем квадранте живота, не имеющие отчётливой связи с какими-либо провоцирующими факторами. Иногда пациенты предъявляют жалобы на диспепсические явления.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Позволяет определить наличие проявлений метаболического синдрома у пациента, а также у его ближайших родственников. Весьма важен сбор алкогольного анамнеза для исключения АБП. Однако необходимо помнить о возможности развития стеатогепатита смешанной этиологии.

Физикальное обследование

У 50–75% больных обнаруживают гепатомегалию. Желтуху, «печёночные знаки», признаки портальной гипертензии (увеличение селезёнки, асцит) выявляют редко, преимущественно на стадии цирроза. При развитии НАСГ на фоне метаболического синдрома важна диагностика его компонентов: ожирения, артериальной гипертензии, подагры, признаков атеросклероза.

Лабораторные исследования

Лабораторные признаки цитолиза выявляются у 50–90% больных НАСГ. Как правило, уровень сывороточных трансаминаз повышен незначительно — не более четырёх норм. Чаще содержание АЛТ превышает показатель АСТ, но в ряде случаев, особенно при трансформации в цирроз, активность АСТ преобладает (соотношение АСТ/АЛТ >2 рассматривают как неблагоприятный прогностический признак).

У 30–60% больных НАСГ выявляют повышение активности щелочной фосфатазы (как правило, не более чем двукратное) и γ -глутамилтранспептидазы (может быть изолированным). Гипербилирубинемия в пределах 1,5–2 норм имеет место в 12–17% случаев. Признаки снижения белкосинтетической функции печени развиваются лишь при формировании цирроза печени. Наличие гипоальбуминемии при НАСГ без перехода в цирроз возможно у больных с диабетической нефропатией. У 10–25% больных выявляют незначительную гипергаммаглобулинемию и антинуклеарные антитела в различном титре, патогенетическое значение которых неясно.

У 98% пациентов определяют инсулинорезистентность, поэтому выявление данного феномена — важнейший неинвазивный метод диагностики. В клинической практике инсулинорезистентность оценивают по соотношению уровней

иммунореактивного инсулина и глюкозы в крови, вычисляемых с помощью различных тестов. Следует учитывать, что на показатель инсулинорезистентности влияют такие параметры, как уровень сывороточных триглицеридов и расовая принадлежность.

Инструментальные исследования

УЗИ и КТ позволяют верифицировать наличие гепатомегалии, косвенно оценить степень стеатоза печени, выявить признаки формирования портальной гипертензии. При ФЭГДС возможно обнаружение варикозного расширения вен пищевода при трансформации НАСГ в цирроз.

Гистологическая картина НАСГ характеризуется наличием крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов преимущественно в третьей зоне ацинуса, имеющей вид крупных одиночных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии клетки. Наблюдают также баллонную дистрофию гепатоцитов. Воспалительная реакция представлена преимущественно внутريدольковыми инфильтратами (более выраженными, чем инфильтрация портальных трактов), состоящими из полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Тельца Мэллори обнаруживают не во всех случаях и в количестве меньшем, чем при алкогольном гепатите. Фиброз (перисинусоидальный и перичеллюлярный) в ранней стадии выявляется в третьей зоне ацинуса и может прогрессировать с образованием септ и формированием цирроза. Менее значимые для диагностики морфологические особенности НАСГ: жировые кисты, «оптически пустые» ядра гепатоцитов, липогранулёмы, мегамитохондрии в гепатоцитах, небольшое отложение железа в первой зоне ацинуса.

При выявлении мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, преобладании портального воспаления и/или фиброза над лобулярным, отсутствии перисинусоидального фиброза в третьей зоне ацинуса, холангита, пролиферации жёлчных протоков и признаков веноокклюзионной болезни диагноз НАСГ сомнителен.

IV стадия фиброза — цирроз — сопровождается значительным уменьшением содержания жира в гепатоцитах при сохранении баллонной дистрофии. Кроме того, возможно изменение соотношения «лобулярное/портальное воспаление», что значительно затрудняет диагностику НАСГ с исходом в цирроз.

Дифференциальный диагноз

Проводится в первую очередь с АБП с учётом возможности сочетанного поражения печени. Большое значение имеет оценка потребления пациентом спиртных напитков, что требует тщательного сбора алкогольного анамнеза, в том числе семейного, с использованием специальных опросников и лабораторных методов (безуглеводистый трансферрин, IgA и др.). Обязательно исследование маркёров вирусных гепатитов В и С. При этом принимают во внимание, что HCV, особенно 3-й генотип, вмешивается в липидный обмен в гепатоцитах, и инфицирование им способствует формированию стеатоза. Для выяснения причин вторичного НАСГ важен лекарственный анамнез.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Нормализация биохимических параметров, уменьшение инсулинорезистентности, улучшение гистологической картины печени.

Показания к госпитализации

Декомпенсированный цирроз печени, осложнённый портальной гипертензией и печёночной недостаточностью; впервые выявленные и прогрессирующие другие проявления метаболического синдрома.

Немедикаментозное лечение

Резкое ограничение или исключение (при смешанном стеатогепатите) алкоголя. Диета с ограничением жиров и углеводов. Динамические физические нагрузки не менее 1 ч в день.

Медикаментозное лечение

Выбор оптимальной тактики медикаментозной терапии НАСГ определяется многофакторным генезом болезни. С учётом накопленных доказательств о ведущей роли инсулинорезистентности препараты первой линии представлены лекарственными средствами, повышающими чувствительность клеток к инсулину, — инсулиносенситайзерами: метформином и тиазолидиндионами (глитазонами).

Метформин. На молекулярном уровне действие метформина преимущественно обусловлено активацией АМФ-зависимой протеинкиназы печени. В печени метформин усиливает инсулинопосредованную супрессию продукции глюкозы, преимущественно посредством подавления глюконеогенеза. В скелетных мышцах он способствует фосфорилированию инсулинового рецептора и транслокации переносчика GLUT-4, в результате чего повышается захват глюкозы и синтез гликогена. В жировой ткани метформин стимулирует реэстерификацию СЖК и подавляет липолиз. Снижение уровня циркулирующих СЖК уменьшает их токсическое действие на гепатоциты. Метформин также обладает центральным аноректическим действием.

Уменьшение ИР на фоне применения метформина обуславливает эффективность его применения при НАСГ. Назначение метформина в дозе 20 мг/кг в сутки в течение 12 мес позволило уменьшить степень инсулинорезистентности у 63,3% больных НАСГ. Это сопровождалось снижением активности трансаминаз у 53,2%, в том числе их нормализацией у 47,3%. Показатели липидного профиля улучшились у 46,6% больных. Гистологическое исследование биоптатов печени до и после курса лечения демонстрирует уменьшение на фоне терапии выраженности стеатоза печени, баллонной дистрофии гепатоцитов, тенденцию к снижению выраженности некровоспалительных изменений.

Тиазолидиндионы или глитазоны — относительно недавно появившийся класс препаратов, селективно повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов. Связываясь с ядерным пероксисомальным пролифератором-гамма (PPAR γ), препараты индуцируют пероксисомальные ферменты, окисляющие СЖК, подавляют синтез жирных кислот в печени, повышают активность клеточного транспортера глюкозы GLUT-4. В результате улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижаются концентрации глюкозы, инсулина, триглицеридов и СЖК в крови. Для росиглитазона продемонстрирован также эффект стимуляции АМФ-зависимой протеинкиназы.

Применение глитазонов второго поколения (росиглитазон 4–8 мг/сут) в комбинации с метформином (20 мг/кг в сутки) у больных НАСГ в течение 12 мес эффективнее, нежели в режиме монотерапии метформином или росиглитазоном, снижает инсулинорезистентность (84,2%), что достоверно приводит к улучшению биохимических показателей крови, уменьшению стеатоза и выраженности некровоспалительных изменений печени. Глитазоны противопоказаны больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Патогенетически оправдано назначение больным НАСГ лекарственных средств метаболического действия с антиоксидантной активностью: эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, бетаин, тиоктовая (липоевая*) кислота, витамин Е. Выбор оптимального препарата, адекватной дозы и продолжительности терапии требуют дальнейшего изучения. Результаты большинства пилотных исследований указывают на умеренную положительную динамику биохимических показателей. Исходя из патогенеза НАСГ, метаболические препараты следует назначать в комбинации с инсулиносенситайзерами.

Эссливер® Форте — комбинированный препарат, содержащий в своём составе эссенциальные фосфолипиды (300 мг) и комплекс витаминов группы В, Е, РР.

Эссливер® Форте оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое и гипогликемическое действие. Восстанавливает мембраны гепатоцитов путём структурной регенерации и методом конкурентного ингибирования перекисных процессов. Молекулы эссенциальных фосфолипидов, непосредственно встраиваясь в фосфолипидную структуру повреждённых печёночных клеток, замещают дефекты мембран и восстанавливают барьерную функцию их липидного бислоя. Фосфолипиды, поступаемые в организм вместе с Эссливер® Форте, активируют расположенные в мембране фосфолипидзависимые ферменты. Это, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, повышая её детоксикационный и экскреторный потенциал.

Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов принимают на себя токсикогенные воздействия вместо мембранных липидов печени и нормализуют функцию печени, повышая её дезинтоксикационную роль, а также способствуют повышению активности и текучести мембран, в результате чего уменьшается плотность фосфолипидных структур, нормализуется их проницаемость.

Эссливер® Форте восстанавливает клеточную структуру печени, улучшает регенерацию и тормозит формирование в ней соединительной ткани. Эссливер® Форте так же, как и мембраны гепатоцитов, содержит в своём составе несколько видов эссенциальных фосфолипидов (фосфотидилхолин, фосфотидилсерин, фосфотидилэтанолламин и др.), поэтому сразу и в готовом виде предоставляет клеткам печени необходимые структурные компоненты для восстановления повреждённых оболочек.

Витамины в составе Эссливер® Форте устраняют их дефицит при поражениях печени и способствуют общему улучшению метаболических процессов. Кроме того, в организме в присутствии достаточного количества витаминов одни виды фосфолипидов могут преобразовываться в другие, что позволяет точно подстраивать фосфолипидный ресурс под текущие потребности клеток.

Назначение больным урсодезоксихолевой кислоты, обладающей иммуномодулирующим и антиапоптотическим действием, в дозе 10–15 мг/кг в сутки оказывает положительное влияние на биохимические показатели и выраженность стеатоза, однако её влияние на гистологические характеристики НАСГ пока неясно.

При вторичном НАСГ в случае доказанного синдрома избыточного бактериального роста целесообразно проведение коротких курсов метронидазола (750 мг/сут в течение 7–10 дней).

Многочисленные исследования показали высокую эффективность и целесообразность применения урсодезоксихолевой кислоты у больных как с первичным, так и вторичным НАСГ (Dufour, 2006; Escarda Gelabert A., 2005; Schalm S.W., 2001; Padda S., 1999; Guma C., 1997). Терапия урсодезоксихолевой кислотой («Урсосан») в дозе 10–15 мг/кг/сут приводит к снижению активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и уменьшению выраженности стеатоза печени и воспаления. Помимо этого снижается выраженность повреждения и тормозится некроз гепатоцитов.

Применение урсодезоксихолевой кислоты подавляет пролиферацию эпителия мелких жёлчных протоков и инфильтрацию воспалительными клетками, улучшается аккумуляция жёлчных пигментов и расщепление жира в гепатоцитах.

Пациенты с НАСГ часто имеют патологию со стороны желчевыводящих путей: билиарный сладж, холестеромы, камни жёлчного пузыря. Литолитические свойства урсодезоксихолевой кислоты, обусловленные снижением литогенности жёлчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждением образования и растворение холестериновых камней, являются положительным моментом к применению урсодезоксихолевой кислоты («Урсосан») у этих больных.

Несомненно, патогенетически обоснованным при НАСГ является назначение больным урсодезоксихолевой кислоты, которая представляет собой лекарственный препарат плеiotропного действия, что выражается в наличии холеретического, цитопротективного, иммуномодулирующего, антиапоптоического, гипохолестеринемического и литолитического механизмов действия.

Препараты, нормализующие липидный спектр крови, сами по себе в большинстве случаев не оказывают положительного действия на биохимические и гистологические признаки НАСГ, однако могут и должны применяться в составе комплексной терапии для предотвращения осложнений метаболического синдрома.

Для ускорения динамики снижения массы тела при недостаточной эффективности сочетания диеты с физической активностью возможно назначение анорексигенных средств (сIBUTрамин) или ингибиторов кишечной липазы (орлистат).

Хирургическое лечение

При морбидном ожирении возможно выполнение гастропластики, способствующей уменьшению массы тела. В условиях прогрессирования печёночной недостаточности может возникнуть необходимость проведения трансплантации печени. Возможны рецидивы стеатогепатита в аллотрансплантате.

Примерные сроки нетрудоспособности

Определяют в соответствии со стадией НАСГ и сопутствующими проявлениями метаболического синдрома.

ПРОГНОЗ

У пациентов с установленным диагнозом НАСГ в отсутствие адекватного лечения прогрессирование воспаления и фиброза наблюдают в 20–37% случаев. Цирроз печени формируется у 10–20% пациентов. Пяти- и десятилетняя выживаемость больных НАСГ невысока: 67 и 59% соответственно; однако эти показатели летальности могут быть обусловлены другими проявлениями метаболического синдрома. Смертность, ассоциированная с циррозом в исходе НАСГ, составляет от 5 до 25%.

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

АИГ — редко встречаемое заболевание: в Европе и Северной Америке заболеваемость составляет от 50 до 200 случаев на 1 000 000 человек. По данным европейской и североамериканской статистики, больные АИГ составляют до 20% всех больных хроническим гепатитом. В азиатских и африканских странах

Женщина, 45 лет +
Образ жизни:
выходники, строгий физический контроль, курение

Жалобы:

1. Общее недомогание, сниженный фон настроения, быстрая утомляемость
2. Чувство тяжести, болезненности в правом подреберье
3. Диспепсия, снижение аппетита

Анализ:

1. Избыточная масса тела, сахарный диабет/инсулинорезистентность, гепатомегалия, признаки синдрома при УЗИ
2. Повышение АЛТ, АСТ и ГГТ, атерогенные изменения липидного спектра
3. Жировая дистрофия гепатоцитов

Диагноз: Стеатоз,
нескользящий стенопанкреат

Эссенциале® форте Н



для тех,
кто думает
о печени

- Уникальная формула на основе натуральных компонентов
- 95% активной природной субстанции высокой очистки
- Восстанавливает структуру и функцию гепатоцитов
- Нормализует обменные процессы в печени

sanofi aventis

СОСТАВ: в 5 мл раствора содержится:
АКТИВНЫЙ ИНГРЕДИЕНТ: фосфатидилхолин из соевых бобов высушенной субстанции, содержащий 93% (3-sn-фосфатидил) холина (синонимы – «эссенциальные фосфолипиды», «EPL[®]» – 250 мг.
ДРУГИЕ ИНГРЕДИЕНТЫ: спирт бензиловый – 45 мг, деоксихолевая кислота – 115 мг, натрия хлорид – 12 мг, натрия гидроксид – 11,5 мг, рибофлавин – 0,5 мг, α – токоферол – 0,75 мг, этанол – 16,304 мг, вода для инъекций – 4543, 680 мг.
ОПИСАНИЕ: Прозрачный желтый раствор.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Гепатопротекторное средство. Код АТХ: A05C.
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Препарат обеспечивает печень, метаболическая активность которой нарушена, высокой дозой готовых к усвоению высокоэнергетичных «эссенциальных фосфолипидов». Эти «эссенциальные фосфолипиды» идеально сочетаются с природными эндогенными фосфолипидами по химической структуре. Они, в основном, проникают в клетки печени, внедряясь в их мембраны.
«Эссенциальные фосфолипиды»:

- нормализуют функцию печени и ферментную активность клеток печени;
- уменьшают уровень энергетических затрат печени;
- способствуют регенерации клеток печени;
- преобразуют нейтральные жиры и холестерин в формы, облегчающие их метаболизм;
- стабилизируют физико – химические свойства желчи.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Жировая дегенерация печени (в том числе при сахарном диабете); острые и хронические гепатиты, цирроз печени, некроз клеток печени, печеночная кома и прекома, токсические поражения печени; токсикоз беременности; пред- и послеоперационное лечение, особенно, при операциях в области гепатобилиарной зоны; псориаз; радиационный синдром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: В случае повышенной чувствительности к какому-либо ингредиенту не следует применять препарат. Поскольку в состав данного раствора входит бензиловый спирт, то он не должен применяться для лечения детей до 3 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: При отсутствии иных рекомендаций врача вводить **медленно внутривенно** 1–2 ампулы (5–10 мл) или в тяжелых случаях 2–4 (10–20 мл) ампулы в день. Содержимое двух ампул может быть введено одновременно. Не смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами. Рекомендуется как можно быстрее дополнить парентеральное введение пероральным приемом препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Очень редко при введении повышенных доз Эссенциале Н может возникнуть желудочно-кишечное расстройство (диарея).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: До настоящего времени не известны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Использовать только прозрачный раствор!

ФОРМА ВЫПУСКА: По 5 мл препарата в ампулы темного стекла с пережимом. По 5 ампул в контурную упаковку из ПВХ. По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: При температуре от +2°C до +8°C в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. По истечении срока годности препарат применять нельзя.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту. Список Б.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭСSENЦИАЛЕ[®] ФОРТЕ[®] Н

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы.

СОСТАВ: В 1 капсуле содержатся:

АКТИВНЫЙ ИНГРЕДИЕНТ: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-sn-фосфатидил) холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) – 300 мг.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ: жир твердый, масло соевое, масло касторовое гидрогенизированное, ЭТАНОЛ 96%, ЭТИЛВАНИЛИН, 1-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ) ЭТАНОЛ, α – ТОКОФЕРОЛ, желатин, вода очищенная, титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е 172), железа оксид черный (Е 172), железа оксид красный (Е 172), натрия лаурилсульфат.

ОПИСАНИЕ: Непрозрачные продолговатые твердые желатиновые капсулы коричневого цвета, содержащие маслянистую пастообразную массу желтовато-коричневого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Гепатопротекторное средство. КОД АТХ: A05C.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов, белков и на детоксикационную функцию печени; восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени и фосфолипидзависимые энзиматические системы; тормозят формирование соединительной ткани в печени.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дегенерация печени различной этиологии, токсические поражения печени, токсикоз беременности, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии, радиационный синдром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная непереносимость препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Продолжительность лечения составляет не менее 3 месяцев, при необходимости срок продлевается или курс лечения повторяется. Ежедневный прием по 2 капсулы 2-3 раза в день во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Эссенциале форте Н обычно хорошо переносится больными, однако, редко может отмечаться чувство дискомфорта в области живота, послабление стула. Возможны аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ: До настоящего времени не известны.

ФОРМА ВЫПУСКА: По 10 капсул в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. По истечении срока годности не применять.

ПРОИЗВЕДЕНО: компанией А. НАТТЕРМАНН ЭНД СИЕ. ГМБХ, Германия.

относительная частота заболеваемости АИГ ниже, что обусловлено как широким распространением вирусных гепатитов, так и отсутствием данных обширных статистических исследований. Соотношение женщин и мужчин при АИГ составляет по разным данным 4:1; 8:1. У женщин в 2 раза чаще отмечают сопутствующую аутоиммунную патологию.

ПРОФИЛАКТИКА

Не разработана.

СКРИНИНГ

Не проводят.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В основу общепринятой классификации АИГ положен спектр выявляемых аутоантител.

- АИГ 1-го типа (АИГ-1) характеризуется циркуляцией антинуклеарных (ANA) у 70–80% больных и/или антигладкомышечных (SMA) у 50–70% аутоантител нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами р-типа (p-ANCA).
- АИГ 2-го типа (АИГ-2) характеризуется циркуляцией антител к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1), определяемых у 100% больных, иногда в сочетании с анти-LKM-3 и антителами к печёчному цитозольному протеину (анти-LC-1).
- АИГ типа 3 (АИГ-3) характеризуется наличием в крови антител к растворимому печёчному антигену (анти-SLA) и печёчно-панкреатическому антигену (анти-LP). Этот тип выделяют не все авторы; многие рассматривают его как подтип АИГ-1, учитывая одинаковое клиническое течение и частое (в 74%) выявление соответствующих серологических маркёров (ANA и SMA).

АИГ-1 может развиваться в любом возрасте, однако типично бимодальное распределение (10–20 лет и постменопауза). Формирование цирроза отмечают у 43% нелеченых больных в течение первых 3 лет. У большинства пациентов наблюдают хороший ответ на терапию ГКС, при этом у 20% сохраняется стойкая ремиссия после отмены иммуносупрессоров.

АИГ-2 встречается существенно реже (10–15% больных АИГ) и преимущественно у детей от 2 до 14 лет. Взрослые составляют 20% от общего числа пациентов в Европе и лишь 4% в США. Течение заболевания характеризуется более высокой биохимической и гистологической активностью. Цирроз за 3-летний период формируется в 2 раза чаще (у 82%), чем при АИГ-1, что определяет худший прогноз. При АИГ-2 наблюдают более выраженную резистентность к медикаментозной иммуносупрессии; отмена препаратов обычно ведет к рецидиву.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Для АИГ характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA A1, B8, DR3, DR4, C4AQ0 и др.), участвующих в иммунорегуляторных процессах. Помимо антигенов гистосовместимости, несомненный интерес представляют исследования транскрипционного фактора — аутоиммунного регулятора 1-го типа (AIRE-1). Имеются доказательства значения дефекта AIRE-1 в развитии аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС-1), компонент которого в 10–20% случаев — АИГ. Вероятно, определённые мутации этого транскрипционного фактора могут лежать в основе потери толерантности к аутоантигенам печени.

Поскольку АИГ развивается далеко не у всех носителей указанных выше аллелей, допускают влияние дополнительных факторов, запускающих аутоиммунный процесс. Этиология АИГ неизвестна, поэтому правильнее обозначать указанные

факторы как триггерные (пусковые). Есть многочисленные наблюдения дебюта АИГ после инфекции вирусами гепатита А, В, С, герпеса, Эпштейна-Барр. Пусковую роль вирусной инфекции представляют двоякой. В начальную фазу в ответ на внедрение вируса в организм наблюдают усиление продукции ряда цитокинов, в частности, α -ИФН, усиливающего экспрессию HLA I класса и индуцирующего экспрессию HLA II класса на гепатоцитах. Последние при этом приобретают возможность функционировать как антигенпрезентирующие клетки. В более позднюю фазу инфекции включаются специфические клеточные и гуморальные иммунные механизмы. Поскольку многие вирусы продуцируют белки, сходные по антигенной структуре с белками человека, цитотоксические антитела и Т-лимфоциты могут перекрёстно взаимодействовать с аутоэпитопами.

Нельзя исключать, что кроме вирусов функцию инициатора иммунопатологических процессов могут выполнять факторы окружающей среды, в частности реактивные метаболиты лекарственных препаратов. Метаболизирующие лекарства ферменты I и II фазы, т.е. ферменты семейства цитохрома Р-450 и УДФ-глюкуронилтрансферазы, — мишени аутоиммунных реакций, индуцируемых как лекарствами, так и вирусами. Вероятно, различные агенты могут запускать аутоиммунные процессы, направленные против одной и той же молекулярной мишени.

Ключевая роль в патогенезе АИГ принадлежит дефекту иммунорегуляции, проявляющемуся в потере толерантности к собственным антигенам. Под воздействием разрешающих факторов это ведёт к появлению «запрещённых» клонов лимфоцитов, сенсibilизированных к аутоантигенам печени и осуществляющих повреждение гепатоцитов. Среди последствий нарушения иммунорегуляции, непосредственно вызывающих деструкцию ткани печени, доминирует Т-клеточная цитотоксичность. Патогенетическая роль аутоантител при АИГ не ясна.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Более чем у половины больных первые симптомы появляются в возрасте от 10 до 30 лет; второй пик заболеваемости у женщин приходится на постменопаузу.

Наиболее часто заболевание развивается постепенно, проявляясь в дебюте неспецифическими симптомами:

- ♦ снижение работоспособности;

- ♦ артралгии;

- ♦ желтушность кожи и склер.

У $1/4$ больных дебют болезни напоминает картину острого вирусного гепатита:

- ♦ резкая слабость;

- ♦ анорексия;

- ♦ тошнота;

- ♦ выраженная желтуха;

- ♦ лихорадка.

Описаны случаи быстрого нарастания симптоматики по типу фульминантного гепатита с развитием печёночной недостаточности.

Встречают варианты с доминирующими внепечёночными проявлениями, протекающие под маской системной красной волчанки, ревматоидного артрита, системных васкулитов и т.д.

Наконец, у 10–20% больных начало заболевания протекает латентно, и диагноз устанавливают случайно на стадии цирроза.

Развернутой стадии АИГ характерны астенический синдром, желтуха, лихорадка, артралгии, миалгии, тяжесть в правом подреберье, аменорея, разнообразные кожные высыпания.

АИГ свойственны различные системные проявления:

- ♦ артралгии с локализацией в крупных и в мелких суставах;

- ♦ полимиозит;

- ♦ лимфаденопатия;

- ♦ пневмонит;
- ♦ фиброзирующий альвеолит;
- ♦ плеврит;
- ♦ перикардит;
- ♦ миокардит;
- ♦ тиреоидит Хашимото;
- ♦ гломерулонефрит;
- ♦ тубулоинтерстициальный нефрит;
- ♦ синдром Шегрена;
- ♦ язвенный колит;
- ♦ сахарный диабет;
- ♦ гемолитическая анемия;
- ♦ идиопатическая тромбоцитопения;
- ♦ гиперэозинофильный синдром и другие заболевания.

Крайне разнообразны кожные поражения:

- ♦ красный плоский лишай;
- ♦ аллергический капиллярит;
- ♦ сосудистые язвы конечностей;
- ♦ геморрагический васкулит;
- ♦ псориаз;
- ♦ пемфигид;
- ♦ узловатая эритема;
- ♦ узловатое прурито.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Устанавливают наличие аутоиммунных заболеваний у родственников и определяют вариант дебюта болезни.

Физикальное обследование

Выявляют «сосудистые звёздочки», ярко-розовые стрии на животе и бёдрах, геморрагические и угревые кожные высыпания, кушингоидное перераспределение жира (до применения ГКС), гепатомегалию, спленомегалию. В 10–40% случаев определяют пальпаторную болезненность в правом подреберье. На стадии цирроза присутствуют признаки портальной гипертензии и печёночной энцефалопатии.

Лабораторные исследования

Выявляют повышение СОЭ, часто значительное; умеренные лейкопению и тромбоцитопению. Анемия обычно смешанная: гемолитическая и перераспределённая, что подтверждают результаты прямой пробы Кумбса и исследования обмена железа. Билирубин повышен в 2–10 раз, преимущественно за счёт прямой фракции. Активность трансаминаз может повышаться в 5–10 и более раз, коэффициент де Ритиса (отношение АСТ к АЛТ) меньше 1. Уровень щелочной фосфатазы повышен незначительно или умеренно. На фоне высокой активности заболевания ещё на доцирротической стадии возможно появление симптомов печёночной недостаточности:

- ♦ гипоальбуминемии;
- ♦ геморрагического синдрома;
- ♦ снижения протромбинового индекса (соответствующего увеличению протромбинового времени).

Характерна гипергаммаглобулинемия с превышением нормы в 2 и более раз, обычно поликлональная с преимущественным повышением IgG. Нередко выявляют неспецифические положительные результаты различных иммуносерологи-

ческих реакций, в том числе обнаружение антител к бактериям (*E. coli*, *Treponema*, *Bacteroides*, *Salmonella*) и вирусам (кори, краснухи, цитомегаловирусу). Наблюдают повышение α -фетопротеина, коррелирующее с биохимической активностью заболевания. На цирротической стадии закономерно снижаются показатели синтетической функции печени.

Для постановки диагноза АИГ необходимо провести серологическое исследование. Обязательно определение антинуклеарных (ANA), антигладкомышечных (SMA), антимикросомальных I-го типа (анти-LKM-1) аутоантител. В случае неясного диагноза или подозрения на перекрёстный синдром требуется исследование антимитохондриальных (AMA), антинейтрофильных цитоплазматических (p-ANCA) и антипечёночно-панкреатических (анти-LP) аутоантител.

Инструментальные исследования

УЗИ и КТ позволяют выявить гепатомегалию, диффузные изменения паренхимы печени. На стадии цирроза указанные методы выявляют спленомегалию (может отмечаться и на доцирротической стадии), расширение вен портальной системы, асцит. Как проявление портальной гипертензии при ФЭГДС обнаруживают варикозное расширение вен пищевода.

К числу необходимых диагностических мероприятий относят биопсию печени, проводимую для определения степени активности воспалительного процесса и стадии заболевания, а также исключения других нозологических форм. Специфические гистологические признаки АИГ отсутствуют.

С гистологической точки зрения АИГ — воспаление ткани печени неизвестной природы, характеризующееся развитием перипортального гепатита со ступенчатыми (*piecemeal*) или мостовидными некрозами, лимфомакрофагальной инфильтрацией в портальной и перипортальной зонах, нередко с наличием значительного количества плазматических клеток. Массивное воспаление в большинстве случаев ведёт к нарушению дольковой структуры печени, избыточному фиброгенезу и формированию цирроза печени. Цирроз обычно имеет черты макронодулярного и формируется на фоне незатухающей активности патологического процесса. Изменения гепатоцитов представлены гидропической, реже жировой дистрофией.

Международной группой по изучению АИГ предложена балльная система диагностики заболевания, периодически подвергающаяся пересмотру (табл. 19-4).

Таблица 19-4. Балльная система диагностики АИГ

Параметры	Баллы
Пол	
женский	+2
мужской	0
Соотношение активности щелочной фосфатазы и АЛТ	
>3	-2
<3	+2
Концентрация γ-глобулинов или IgG	
выше нормы более чем в 2 раза	+3
выше нормы в 1,5–2 раза	+2
выше нормы до 1,5 раз	+1
ниже нормы	0
Титр ANA, SMA или анти-LKM-1	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0

Наличие AMA	
да	-2
нет	0
Наличие HB_sAg, анти-HAV IgM	
	-3
Наличие РНК HCV или других гепатотропных вирусов	
	-3
Наличие анти-HCV по данным рекомбинантного иммуноблоттинга	
	-2
Результаты анализов 6-8 негативные	
	+3
Сопутствующие иммуноопосредованные заболевания	
	+1
Применение гепатотоксических препаратов	
да	-2
нет	+1
Гемотрансфузии в анамнезе	
да	-2
нет	+1
Употребление алкоголя	
<25 г/сут	+2
>60 г/сут	-2
Гистологические признаки	
лобулярный гепатит и мостовидные некрозы	+3
только ступенчатые некрозы	+2
розетки	+1
плазматические клетки	+1
поражение жёлчных протоков	-1
другие этиологические признаки	-3
Наличие антигенов HLA B8-DR3 или DR4	
	+1
Ответ на лечение ГКС	
полный	+2
частичный	0
отсутствие	-2
обострение	-3
Сумма баллов, определяющая диагноз	
До лечения	
определённый	>15
вероятный	10-15
После лечения	
определённый	>17
вероятный	12-17

Дифференциальный диагноз

В первую очередь дифференциальный диагноз АИГ проводят с группой заболеваний печени известной этиологии. Следует исключить острый или хронический вирусный гепатит. Для этого исследуют серологические маркёры гепатотропных вирусов: HB_sAg, HB_eAg, анти-HB_c IgM, HBV ДНК, анти-HCV, HCV РНК. Необходимо отметить, что исследование антител к вирусу гепатита С осуществляют с помощью иммуноферментного анализа третьего поколения. Это обусловлено высокой вероятностью получения ложноположительного результата анализа на анти-HCV при применении иммуноферментных систем ранних поколений, особенно у больных с выраженной гипергаммаглобулинемией. В то же время у 11%

пациентов, соответствующих критериям АИГ и не отвечающих на иммуносупрессивную терапию или дающих рецидив после отмены ГКС, наблюдают положительный результат полимеразной цепной реакции на HCV РНК, что даёт основание рассматривать их как больных вирусным гепатитом С с аутоиммунными проявлениями. Почти у 90% лиц с данным вариантом HCV-инфекции титр SMA и ANA не превышает 1:80.

У больных моложе 40 лет необходимо исследование уровня сывороточного церулоплазмينا с целью исключения болезни Вильсона–Коновалова. Анализы на ферритин и α_1 -антитрипсин следует выполнять для исключения идиопатического гемохроматоза и α_1 -антитрипсиновой недостаточности соответственно. В некоторых случаях возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики с алкогольным гепатитом, для которого, однако, не характерны выраженные иммунологические сдвиги.

Показания к консультации других специалистов

При сочетании АИГ с другими аутоиммунными заболеваниями может потребоваться консультация ревматолога, гематолога, дерматолога, офтальмолога. На стадии цирроза показана консультация хирурга — специалиста по лечению портальной гипертензии. При декомпенсированном циррозе необходима консультация хирурга-трансплантолога.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Отсутствие возможности проведения этиотропного лечения при АИГ выводит на первый план патогенетическую иммуносупрессивную терапию с целью достижения стойкой клинико-биохимической ремиссии. Последняя заключается в ликвидации клинических проявлений болезни, нормализации активности АЛТ и АСТ, а также уровней γ -глобулинов и иммуноглобулинов. Если до начала лечения выполнена биопсия печени, при повторном гистологическом исследовании должны отсутствовать некрвоспалительные изменения. Указанные параметры ключевые для принятия решения об отмене иммуносупрессоров.

Показания к госпитализации

Впервые выявленный АИГ с высокой биохимической активностью, декомпенсированный цирроз печени с осложнениями портальной гипертензии и печёночной недостаточностью.

Немедикаментозное лечение

Исключение алкоголя; ограничение животных жиров; при высокой активности и декомпенсации цирроза — полупостельный режим; при асците — ограничение поваренной соли и жидкости.

Медикаментозное лечение

С учётом представлений о патогенезе АИГ проводят иммуносупрессивную терапию, основа которой — ГКС.

Препараты выбора: преднизолон и метилпреднизолон. Применение последнего сопряжено с меньшими побочными эффектами ввиду практически отсутствующей минералокортикоидной активности.

С целью повышения эффективности иммуносупрессии и уменьшения дозы и, соответственно, побочного действия ГКС к терапии нередко добавляют азатиоприн — производное 6-меркаптопурина, обладающий антипролиферативной активностью.

Схема фармакотерапии 1

1-я неделя — преднизолон внутрь 60 мг/сут.

2-я неделя — преднизолон внутрь 40 мг/сут.

3-я и 4-я недели — преднизолон внутрь 30 мг/сут.

Поддерживающая доза — преднизолон внутрь 20 мг/сут.

Схема фармакотерапии 2

1-я неделя — преднизолон внутрь 30 мг/сут, азатиоприн внутрь 100 мг/сут.

2-я неделя — преднизолон внутрь 20 мг/сут, азатиоприн внутрь 50 мг/сут.

3-я и 4-я недели — преднизолон внутрь 15 мг/сут, азатиоприн внутрь 50 мг/сут.

Поддерживающая доза — преднизолон внутрь 10 мг/сут, азатиоприн внутрь 50 мг/сут.

Относительные противопоказания к назначению преднизолона:

- ♦ постменопауза;
- ♦ остеопороз;
- ♦ диабет;
- ♦ артериальная гипертензия;
- ♦ кушингоид.

Относительные противопоказания к назначению азатиоприна:

- ♦ беременность;
- ♦ выраженная цитопения;
- ♦ наличие злокачественного новообразования;
- ♦ непереносимость азатиоприна.

Обе схемы лечения продемонстрировали одинаковую эффективность: пяти- и десятилетняя выживаемость больных на фоне адекватной иммуносупрессии составляет 94 и 90% соответственно. Однако полное исчезновение биохимических, серологических и гистологических признаков заболевания, позволяющее ставить вопрос об отмене препаратов, наблюдают лишь у 31%. Перед отменой иммуносупрессоров обязательно выполнение биопсии печени для констатации исчезновения гистологических признаков активности АИГ; после отмены — регулярное клиническое и биохимическое обследование не реже одного раза в 6 мес. В случае недостаточной эффективности стандартных схем иммуносупрессии возможно повышение дозы азатиоприна до 150 мг/сут. Это не сопровождается существенным увеличением частоты побочных эффектов.

Отсутствие достаточного эффекта или плохая переносимость преднизолона и азатиоприна — основание для попытки назначения других иммуносупрессоров, таких как меркаптопурин, циклофосфамид, циклоспорин. Возможна замена преднизолона на будесонид, обладающий высокой аффинностью к стероидным рецепторам и минимальными системными побочными эффектами. Вместе с тем следует учитывать, что эффективность будесонида, по-видимому, ниже, чем классических глюкокортикоидов. Перспективным представляют применение в резистентных случаях ингибитора синтеза пуриновых нуклеотидов в лимфоцитах микофенолата мофетила по 1 г 2 раза в день.

Хирургическое лечение

Жизнеугрожающие осложнения портальной гипертензии: варикозное расширение вен пищевода и желудка, резистентный асцит служат показанием к выполнению хирургических вмешательств:

- ♦ склерозирование или лигирование варикозных вен;
- ♦ наложение портокавальных анастомозов;
- ♦ трансъюгулярное портокавальное шунтирование и др.

Радикальный метод лечения — трансплантация печени. Показания к трансплантации печени при АИГ определяют развитием декомпенсированного цирроза или множественными рецидивами заболевания, выраженными побочными эффектами

стероидной и цитостатической терапии. Пятилетняя выживаемость превышает 90%. Посттрансплантационная иммуносупрессивная терапия не только предотвращает отторжение, но и позволяет купировать рецидив АИГ.

Примерные сроки нетрудоспособности

Определяют в зависимости от стадии болезни и ответа на иммуносупрессивную терапию.

ПРОГНОЗ

Нелеченый АИГ имеет плохой прогноз: 5-летняя выживаемость составляет 50%; 10-летняя — 10%. В то же время применение современных схем иммуносупрессии позволяет эффективно контролировать течение заболевания. 20-летняя выживаемость больных АИГ на фоне терапии превышает 80%.

ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — воспалительное заболевание междольковых и сегментальных желчных протоков аутоиммунного генеза, сопровождающееся постепенным разрушением внутрипечёночных желчных протоков, что приводит к развитию дуктопении и персистирующего холестаза, а также к печёночной недостаточности в терминальной стадии.

СИНОНИМ

Хронический негнойный деструктивный холангит.

КОД ПО МКБ-10

K74.3 Первичный билиарный цирроз.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость ПБЦ составляет 18–240 больных на 1 млн населения. В структуре мировой смертности доля ПБЦ среди всех циррозов печени составляет почти 2%.

ПБЦ болеют люди всех рас. 90–95% больных составляют женщины. У детей и подростков ПБЦ не описан.

ПРОФИЛАКТИКА

Не разработана.

СКРИНИНГ

Повышение содержания маркеров холестаза по данным биохимических тестов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют четыре морфологические стадии ПБЦ:

- ♦ хронический негнойный деструктивный холангит (дуктальная стадия);
- ♦ пролиферация холангиол и перидуктальный фиброз (дуктулярная стадия);
- ♦ фиброз стромы при наличии воспалительной инфильтрации паренхимы печени;
- ♦ цирроз печени.

ЭТИОЛОГИЯ

Причины возникновения заболевания недостаточно ясны. Обсуждают значение генетической предрасположенности, влияния факторов внешней среды, лекарственных препаратов, бактерий и вирусов.

Описаны семейные случаи ПБЦ. Вероятность заболевания в семьях, где есть больной ПБЦ, в 1000 раз больше, чем в общей популяции.

Данные о том, что ПБЦ может не быть у одного из близнецов, если второй болен, дают основания для предположения о необходимости запускающего фак-

тора у генетически восприимчивых индивидуумов. Установлена связь между ПБЦ, антигенами гистосовместимости HLA DR 8 и геном DQB1.

Иммунологические нарушения

Значительный процент иммунных нарушений у больных ПБЦ указывает на то, что заболевание связано с изменениями иммунной регуляции. Однако прямого подтверждения этой гипотезы нет.

АМА, обнаруживаемые у 95% больных ПБЦ, не оказывают влияния на течение заболевания и неспецифичны для ПБЦ, так как встречаются у больных аутоиммунным и лекарственным гепатитом. АМА — семейство антител, взаимодействующих с различными антигенами митохондрий. Специфичными для ПБЦ считают антитела M_2 , направленные против дигидролипоилацетилтрансферазы пируват-дегидрогеназного комплекса внутренней мембраны митохондрий. Корреляция между титром АМА и тяжестью течения ПБЦ отсутствует.

У больных ПБЦ обнаруживают и другие циркулирующие антитела: антинуклеарные, антитиреоидные, лимфоцитотоксичные, к ацетилхолиновым рецепторам, тромбоцитам, антирибонуклеопротеиновому антигену R_0 , антигистоновые, антицентромерные. Определяют также повышенное содержание сывороточного IgM, отличающегося высокой иммунной реактивностью и криопреципитацией.

ПАТОГЕНЕЗ

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

Первый процесс — хроническая деструкция мелких жёлчных протоков, вызываемая активированными лимфоцитами. Вероятно, начальное повреждение обусловлено цитотоксическими Т-лимфоцитами. Клетки жёлчных протоков у больных ПБЦ экспрессируют повышенное количество антигенов I класса комплекса гистосовместимости HLA A, B, C и антигенов II класса HLA-DR. Повреждения жёлчных протоков сходны с нарушениями, вызываемыми цитотоксическими Т-лимфоцитами (реакция «трансплантат против хозяина» и отторжение аллогенного трансплантата).

Второй процесс — химическое повреждение и некроз гепатоцитов в тех областях печени, где отток жёлчи нарушен вследствие повреждения мелких жёлчных протоков. Происходит застой жёлчных кислот, билирубина, меди и других веществ, в норме секретирующихся в жёлчь. Повышенная концентрация жёлчных кислот может вызвать дальнейшее повреждение клеток печени.

Симптомы ПБЦ обусловлены длительно существующим холестазом. Разрушение жёлчных протоков ведёт к портальному воспалению, фиброзу, циррозу и печёночной недостаточности.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У 48–60% больных клинические симптомы к моменту установления диагноза отсутствуют. Слабость — наиболее распространённый из ранних симптомов — отмечают 78% пациентов.

Самый ранний специфический симптом — мучительный кожный зуд, усиливающийся в ночное время. Спонтанное прекращение зуда раньше терминальной стадии цирроза, когда единственно возможное лечение — пересадка печени, происходит редко.

Мальабсорбция. Нарушение секреции жёлчи ведёт к снижению поступления жёлчных кислот в просвет кишечника. Содержание жёлчных кислот может упасть ниже критической мицеллярной концентрации и стать недостаточным для полного пищеварения и всасывания нейтральных жиров. Пациентов беспокоят ночная диарея, объёмный пенистый стул и потеря массы тела, несмотря на хороший аппетит и повышенную калорийность пищи. Нарушено всасывание жирорастворимых витаминов (A, D, E, K) и кальция. Мальабсорбция также развивается вследствие

внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных с сопутствующим синдромом Шегрена.

Остеопороз. Остеопению выявляют у 25% больных ПБЦ. Остеомалация возникает редко, только у пациентов с развёрнутыми стадиями ПБЦ, находящихся на постельном режиме и мало бывающих на солнце. Клинические признаки остеопороза: боль в костях, спонтанные переломы позвонков и рёбер. Реже возникают переломы длинных трубчатых костей.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз базируют на определении холестаза по данным биохимического исследования и определении АМА в сыворотке крови в совокупности с характерными данными биопсии печени.

Анамнез

Типично начало заболевания с кожного зуда с последующим (иногда спустя годы) присоединением желтухи. Зуд может возникнуть в III триместре беременности и персистировать после родов.

Физикальное обследование

Заболевание может протекать бессимптомно. При симптоматическом течении ПБЦ у 43–70% больных обнаруживают гепатомегалию, а у 16–35% — спленомегалию. Кожные покровы гиперпигментированы и напоминают выдубленную кожу. Из-за мучительного зуда нередко обнаруживают распространённые расчёсы.

Желтуха начинается позднее зуда. Ксантелазмы возникают чаще ксантом, образующихся только у 10% больных. Ксантомы расположены на ладонях и подошвах, на разгибательной поверхности локтей и колен, над сухожилиями лодыжек и запястий, на ягодицах.

Иногда при офтальмологическом осмотре выявляют кольцо Кайзера-Флейшера, обусловленное накоплением меди. В конечных стадиях ПБЦ наблюдают телеангиэктазии, преходящее уменьшение мышечной массы проксимальных частей конечностей, асцит и отёки, свидетельствующие о циррозе печени.

Лабораторные исследования

Сначала возрастает содержание ЩФ и ГГТ. Изменения сохраняются на протяжении всего заболевания, однако степень повышения имеет низкое прогностическое значение.

В начале заболевания незначительно повышена активность АЛТ и АСТ, что также прогностически малозначимо. Содержание билирубина в сыворотке возрастает по мере прогрессирования заболевания.

Концентрация альбумина и протромбина сыворотки на протяжении заболевания не покидает границ нормы и снижается лишь на поздних стадиях заболевания, что расценивают как плохой прогностический признак.

АМА положительны у 95% больных. Содержание IgM и холестерина повышено у половины пациентов. Возрастает содержание липопротеинов высокой плотности и содержание меди в печени и моче при повышенной или нормальной концентрации сывороточного церулоплазмينا.

Инструментальные исследования

Дополнительные методы исследования используют для исключения обструкции жёлчных протоков. Ультразвуковое исследование (УЗИ) — неинвазивный метод, обычно достаточный для исключения обструкции жёлчных протоков. Компьютерную томографию применяют в тех случаях, когда УЗИ технически невыполнимо. К эндоскопической холангиографии прибегают у АМА-негативных пациентов для исключения первичного склерозирующего холангита.

Биопсия печени. Результаты биопсии позволяют установить диагноз ПБЦ и оценить продолжительность заболевания. Считают, что чем выраженнее гистологическая стадия, тем больше продолжительность заболевания. Данные биопсии необходимы также для определения прогноза и эффективности терапии.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Макроскопически печень по мере нарастания холестаза приобретает зеленоватую окраску, на стадии цирроза становится мелкобугристой, окрашенной в тёмно-зелёный цвет.

ПБЦ — длительно протекающее заболевание, характеризующееся деструкцией внутрипечёночных жёлчных протоков с уменьшением их числа, пролиферацией холангиол (попытка компенсации утраты жёлчных протоков), воспалительной клеточной инфильтрацией портальных трактов и долек печени, образованием гранулём, а в дальнейшем развитии холестаза и деструкцией печёночной ткани, нарастанием фиброзных изменений с формированием мелкоузлового цирроза.

Выделяют четыре морфологические стадии ПБЦ.

- I стадия характеризуется разрушением междольковых жёлчных протоков в зоне гранулематозного воспаления. Разрушенные жёлчные протоки в виде муфт окружены клетками воспалительного инфильтрата (преимущественно лимфоцитами), портальные тракты густо инфильтрированы лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами, в небольшом количестве эозинофилами.
- Во II стадии деструкция жёлчных протоков приводит к уменьшению их числа, можно обнаружить портальные тракты без жёлчных протоков («пустой» портальный тракт), вокруг сохранившихся протоков разрастается волокнистая соединительная ткань. Снижение числа жёлчных протоков в портальных трактах — важный диагностический признак ПБЦ. Также происходит пролиферация холангиол, возникают признаки холестаза. Развитие портальной гипертензии в этот период объясняют фиброзом и клеточной инфильтрацией портальных трактов.
- В III стадии усиливается химическое повреждение, некроз гепатоцитов вследствие нарушения внутрипечёночного оттока жёлчи и воспалительной клеточной инфильтрации долек, возникают порто-портальные и порто-центральные септы, окружающие формирующиеся ложные дольки.
- В IV стадии, наступающей спустя много лет после начала заболевания, диагностируют сформированный мелкоузловой цирроз печени.

Дифференциальный диагноз

Заболевание следует дифференцировать с хронической билиарной обструкцией (камень или стриктура), карциномой жёлчных протоков, первичным склерозирующим холангитом, саркоидозом, лекарственным поражением печени (хлорпромазин, эстрогены), в некоторых случаях — с вирусным или алкогольным гепатитом. Иногда необходимо исключать дуктопению взрослых, доброкачественный рецидивирующий внутрипечёночный холестаз. У больных с клинической и гистологической картиной ПБЦ при отсутствии АМА диагностируют аутоиммунный холангит. У этих пациентов ниже содержание сывороточного IgM, чаще удаётся определить антитела к гладкой мускулатуре и антинуклеарные антитела. У части больных есть черты как первичного билиарного цирроза, так и аутоиммунного гепатита (перекрестный синдром).

Показания к консультации других специалистов

Офтальмолог: исследование с применением щелевой лампы для обнаружения кольца Кайзера-Флейшера.

Хирург: установление обструкции жёлчевыводящих путей в рамках проведения дифференциального диагноза.

Психиатр: при печёночной энцефалопатии для дифференциального диагноза с психиатрической патологией.

Пример формулировки диагноза

Первичный билиарный цирроз IV стадии, АМА-позитивный (1:80). Портальная гипертензия: варикозно расширенные вены пищевода II степени. Асцит. Спленомегалия. Печёночная недостаточность: желтуха, гипоальбуминемия. Печёночная энцефалопатия II степени.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Остановить прогрессирование заболевания и купировать симптомы и осложнения холестаза (кожный зуд, мальабсорбция, остеопороз), портальной гипертензии.

Показания к госпитализации

- Установление диагноза (проведение инвазивных исследований — биопсии печени, экскреторной ретроградной холангиопанкреатографии).
- Декомпенсация заболевания.
- Подозрение на кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.
- Печёночная энцефалопатия III–IV стадии.
- Осложнения асцита, гепаторенального синдрома.
- Обследование по программе трансплантации печени.

Немедикаментозное лечение

Режим. Ограничение физической активности зависит от тяжести состояния больного. При компенсированном циррозе печени физические нагрузки средней интенсивности не противопоказаны.

Диета. Необходима оценка нутритивного статуса пациента. Рекомендуемая энергетическая ценность рациона при неосложнённом циррозе печени — 30–40 ккал/кг при количестве белка 1–1,5 г/кг массы тела. Углеводы должны покрывать 70–80% суточной энергетической потребности, жиры — 20–30%. При развитии асцита ограничивают поступление натрия (до 2 г/сут) и жидкости. При развитии тяжёлой печёночной энцефалопатии ограничивают поступление белка до 20–30 г/сут. После улучшения состояния содержание белка увеличивают каждые три дня на 10 г до ежедневного потребления 1 г/кг массы тела.

В рамках лечения кожного зуда проводят терапию ультрафиолетом (9–12 мин в день), для лечения и профилактики остеопороза необходимо обеспечение ежедневной физической активности (специальная гимнастика, плавание).

Медикаментозное лечение

Купирование симптомов хронического холестаза (кожного зуда).

Холестирамин® — неабсорбируемая смола, облегчающая зуд более чем у 90% больных. Доза составляет 4 г 3 раза в день, лучше во время приёма пищи. В зависимости от тяжести холестаза зуд уменьшается через 1–4 дня от начала лечения.

Антигистаминные средства иногда облегчают состояние пациентов на ранних стадиях заболевания при несильном зуде. Их действие, вероятно, обусловлено индукцией сна.

Гидрохлорид колестипола® (смола аммония) эффективен в той же степени, что и холестирамин®, может быть назначен больным, не принимающим холестирамин® из-за его вкусовых качеств.

Антибиотик рифампицин назначают в качестве препарата второй очереди в дозе 150 мг 2–3 раза в сутки. Эффективность терапии оценивают через месяц от начала лечения. Возможно развитие неконъюгированной гипербилирубинемии,

гепатита, тромбоцитопении, поражение почечных канальцев. Рифампицин улучшает биохимические показатели у больных ПБЦ.

В случаях резистентного к терапии зуда в клинических исследованиях используют антагонисты опиатов, налоксон внутривенно и налтрексон внутрь.

Другие противозудные средства: урсодезоксихолевая кислота, фенobarбитал, преднизолон, циметидин, метилтестостерон, фототерапия ультрафиолетовыми лучами, плазмаферез.

Мальабсорбция. Мальабсорбция жирорастворимых витаминов соответствует тяжести холестаза. Следует определять концентрацию витаминов А, D, Е и К в крови больных ПБЦ с желтухой. При низком содержании витаминов рекомендовано лечение.

Витамины назначают внутрь, отдельно от холестирамина®, так как последний может связывать и подавлять абсорбцию витаминов в желудочно-кишечном тракте. Необходим дополнительный приём кальция.

Лечение стеатореи предусматривает диету с низким содержанием жира, обогащённую триглицеридами со средней длиной цепи для поддержания адекватного поступления калорий. Ежедневная доза составляет 60 мл масла с триглицеридами со средней длиной цепи. У некоторых больных ПБЦ с синдромом Шегрена наблюдают внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы, требующую коррекции при помощи заместительной ферментной терапии.

Остеопороз. Назначают витамин D, кальций, кальцитонин, урсодезоксихолевую кислоту, однако лечение недостаточно эффективно. Установлено, что после трансплантации печени плотность костей возрастает, но улучшение в первый год после пересадки происходит редко. В течение первых 6 мес плотность костей обычно падает, что обусловлено постельным режимом и терапией глюкокортикоидами.

Патогенетическое лечение

Препаратом выбора считают урсодезоксихолевую кислоту. Выделяют три возможных механизма действия урсодезоксихолевой кислоты при холестатических поражениях печени:

- стимуляция нарушенной секреции жёлчи, прежде всего эндогенных гидрофобных жёлчных кислот, способных повреждать клетки печени;
- протективное действие, выражающееся в мембраностабилизирующем эффекте по отношению к эпителию жёлчных протоков;
- антиаполтозное действие, связанное с уменьшением освобождения цитохрома С.

Длительный приём урсодезоксихолевой кислоты замедляет прогрессирование болезни, улучшает отдалённую выживаемость, уменьшает риск развития варикозного расширения вен пищевода, увеличивает срок до возникновения необходимости трансплантации печени. Урсодезоксихолевая кислота обладает хорошей переносимостью и не имеет токсического действия. Приём урсодезоксихолевой кислоты приводит к достоверному уменьшению выраженности асцита и желтухи, снижению содержания билирубина. Назначают внутрь в дозе 13–15 мг/(кг·сут).

Назначение колхицина или метотрексата может быть полезно при неэффективности урсодезоксихолевой кислоты. Колхицин улучшает функциональные печёночные тесты и выживаемость, не влияя на выраженность клинических симптомов и гистологическую картину изменений печени. Не зафиксировано преимуществ комбинированной терапии урсодезоксихолевой кислотой и колхицином/метотрексатом по сравнению с монотерапией урсодезоксихолевой кислотой. В ряде исследований метотрексат был эффективнее колхицина по влиянию на выраженность клинических симптомов, результаты печёночных проб и гистологическую картину. Метотрексат следует использовать у больных на прецирротичес-

кой стадии. Препарат обладает гепатотоксичностью, может привести к угнетению костномозгового кроветворения и развитию интерстициальной пневмонии.

Пеницилламин, глюкокортикоиды и азатиоприн неэффективны в лечении ПБЦ. Применение циклоспорина ограничено нефротоксичностью и гипертензивным эффектом препарата. Хлорамбуцил не используют из-за высокой миелотоксичности и риска развития некурабельного лейкоза при длительном применении.

Хирургическое лечение

Для больных с последними стадиями болезни метод выбора — трансплантация печени. Критерии необходимости трансплантации: цирроз, осложнившийся кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода или желудка, резистентный асцит, печёночная энцефалопатия, тяжёлый остеопороз со спонтанными переломами костей, кахексия, содержание сывороточного альбумина менее 3,5 г/дл и билирубина более 4 мг/дл. Показанием к трансплантации печени считают также некупируемый кожный зуд. Годичная выживаемость после трансплантации печени у больных ПБЦ составляет 93%, пятилетняя — 76%. Полная реабилитация после операции наступает у 80% пациентов, в результате лечения ставших работоспособными. В 10% случаев необходима ретрансплантация. У 20% больных в течение 3 лет наступает рецидив. После трансплантации АМА по-прежнему можно определить в сыворотке крови.

Показания к консультации других специалистов

Специалист по нутритивной терапии.

Психолог: при необходимости существенных изменений в образе жизни пациента в связи с его заболеванием.

Хирург: эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода в качестве профилактики кровотечения из них.

Хирург-трансплантолог: решение вопроса о возможности и целесообразности пересадки печени при неэффективности медикаментозной терапии на терминальной стадии заболевания.

ПРИМЕРНЫЕ СРОКИ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ

Средние сроки стационарного лечения для больных ПБЦ — 35 дней. Больные III–IV стадий нетрудоспособны, имеют инвалидность.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

После выписки все больные подлежат диспансерному наблюдению в амбулаторных условиях. Следует проводить печёночные пробы и УЗИ для диагностики асцита каждые 6 мес, эзофагогастродуоденоскопию каждые 2 года (если при первом обследовании варикозно расширенные вены не выявлены) либо раз в год. После эндоскопического лигирования узлов эзофагогастродуоденоскопию повторяют через 3 мес, а в последующем эзофагогастродуоденоскопию — каждые 6 мес. Всем больным циррозом печени каждые 6 мес необходимо проводить скрининг на гепатоцеллюлярную карциному с помощью УЗИ печени и определения концентрации в крови α -фетопротейна. Также необходима оценка соблюдения больным всех врачебных рекомендаций, диагностика возможных побочных эффектов лекарственной терапии.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА (КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)

Ведение дневника позволяет печёночным больным самостоятельно заметить ухудшение и своевременно обратиться к врачу. Необходимо ежедневно утром измерять массу тела, объём живота на уровне пупка (увеличение в объёме живота и значительное резкое изменение массы тела свидетельствует о нарастающей задержке жидкости). Чёрная окраска стула указывает на кровотечение из пищево-

да или желудка. Для контроля уровня сознания можно использовать простой тест с почерком: ежедневно записывая в дневнике короткую фразу можно заметить, как меняется почерк. Если возникли крючки, зубцы, обрывки, можно заподозрить нарушение деятельности мозга (печёночная энцефалопатия).

Больным необходимо отдыхать сразу, как только появляется чувство усталости. Не следует поднимать тяжести. Чрезвычайно важно контролировать стул, оптимальная частота стула — 2 раза в день.

ПРОГНОЗ

При бессимптомном течении болезни ожидаемая продолжительность жизни больше, чем у больных с клиническими проявлениями. Средняя выживаемость больных с клиническими проявлениями заболевания составляет 7,5–10 лет, при бессимптомном течении — 10–16 лет. У больных с III и IV стадией средняя продолжительность жизни не превышает 7 лет.

Величина гипербилирубинемии очень хорошо коррелирует с выживаемостью пациентов. Возникновение признаков печёочно-клеточной недостаточности (некорригируемая коагулопатия) свидетельствует о терминальной стадии заболевания.

При двукратном повышении концентрации билирубина ожидаемая выживаемость составляет 8–13 лет, при содержании билирубина от 2 до 6 норм — 2–7 лет, а при увеличении концентрации билирубина свыше 6 норм ожидаемая выживаемость — менее 2 лет. Уровень билирубина присутствует во всех моделях оценки выживаемости. Наиболее широко используют модель клиники Мэйо, не зависящую от данных биопсии печени. В этой модели учтён возраст, содержание билирубина и альбумина в сыворотке, протромбиновое время, наличие отёков. На поздних стадиях болезни к неблагоприятным прогностическим факторам относят пожилой возраст, высокое содержание сывороточного билирубина, отёки, низкую концентрацию сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени и кровотечение из варикозно расширенных вен.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА

Болезнь Вильсона, или гепатолентикулярная дегенерация, — редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся чрезмерным накоплением меди в печени, мозге, почках и в других органах и тканях.

КОД ПО МКБ-10

E83.0 Нарушения обмена меди.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость колеблется от 1 случая на 30 000 населения в Японии до 1 случая на 100 000 населения в Австралии; повышена в странах с частыми близкородственными браками. Встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основные нарушения при болезни Вильсона — усиленная абсорбция меди в тонкой кишке и сниженная её секреция печенью вследствие мутации гена *13q14.3* (замена гистидина на глутамин в позиции 1069), которая приводит к нарушениям функции медьтранспортирующей АТФазы в печени. Медь является важным компонентом нескольких метаболических ферментов, включая цитохром С оксидазу, супероксид дисмутаза, лизил оксидазу и допамин β-гидроксилазы. Кишечная абсорбция и транспорт меди в печень при болезни Вильсона остаются интактными. В печени медь включается в состав медьсодержащих ферментов, в том числе в церулоплазмин. При болезни Вильсона нарушается процесс включения меди в церулоплазмин и его экскреция с жёлчью. Избыток меди усиливает образование

свободных радикалов и запускает процесс перекисного окисления липидов и протеинов. Первоначально излишки меди накапливаются в печени и приводят к развитию гепатита, цирроза и фульминантной печёночной недостаточности. По мере повышения содержания, медь выделяется в кровяное русло и накапливается в других органах.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В течении болезни выделяют две стадии:

- 1) латентная (5–7 лет);
- 2) клинических проявлений.

У 25% пациентов заболевание имеет острое начало.

Нарушения функций печени — первые признаки заболевания более чем в половине случаев болезни Вильсона. Поражения печени могут проявляться в виде хронического гепатита, цирроза и фульминантной печёночной недостаточности. При осмотре обнаруживают желтуху, телеангиэктазии, пальмарную эритему.

Во всех случаях заболеваний печени, которые нельзя объяснить другими причинами, особенно у лиц до 40 лет, следует исключить болезнь Вильсона.

Неврологические нарушения. Первое проявление — тремор (примерно в половине случаев).

Ранние симптомы неврологических нарушений:

- ♦ затруднённая речь;
- ♦ гиперсаливация;
- ♦ атаксия;
- ♦ нарушения координации.

Поздние проявления:

- ♦ дистония;
- ♦ спастичность;
- ♦ мышечная ригидность;
- ♦ сгибательные контрактуры;
- ♦ эпилептические припадки.

У большинства больных нейропсихические расстройства развиваются на фоне хронической болезни печени. Психические расстройства наблюдают в 10–20% случаев. К ним относят эмоциональную лабильность, импульсивность, изменения личности.

Специфичный **офтальмологический признак** болезни Вильсона — кольца Кайзера–Флейшера, которые представляют собой депозиты меди, расположенные по краю роговицы обоих глаз. Эти кольца присутствуют более чем у 90% больных и могут определяться или визуально, или с помощью офтальмоскопа и щелевой лампы. Однако кольца Кайзера–Флейшера могут появляться также у больных с хроническими холестатическими заболеваниями, такими как частичная билиарная атрезия, первичный билиарный цирроз печени и склерозирующий холангит.

Поражения почек при болезни Вильсона сопровождаются нарушением окисления мочи и усиленной экскрецией аминокислот, глюкозы, фруктозы, галактозы, мочевой кислоты, фосфатов и кальция. В то же время, эти изменения, а также протеинурия, могут быть проявлением побочных эффектов D-пенициллина. Уролитиаз, развивающийся у 16% больных, может быть результатом гиперкальциурии или нарушенного окисления мочи.

Поражения костно-мышечной системы — характерный признак болезни, их выявляют более чем в половине случаев.

Остеопения. Рентгенологические признаки деминерализации костей появляются у 25–50% больных. Остеопению наблюдают во всех возрастных группах. Обычно протекает бессимптомно. У некоторых больных развиваются патологи-

ческие переломы. Вследствие поражения почечных канальцев в отдельных случаях может развиваться остеомалация.

Артропатия. Поражения суставов при болезни Вильсона впервые описаны в 1957 г. Изменения суставов редко встречаются у детей, но их выявляют у 50% взрослых больных. Поражения суставов варьируют от бессимптомных рентгенологических изменений до раннего остеоартроза с выраженными симптомами. Рентгенологические признаки изменения суставов:

- ♦ сужение суставной щели;
- ♦ распространённая субхондральная фрагментация костной ткани;
- ♦ краевой склероз суставов запястий и кистей, а также локтевых, плечевых, тазобедренных и коленных суставов.

У некоторых больных выявляют маленькие околосуставные кисты, клиновидную деформацию и неровность краёв позвонков, рассекающий остеохондрит и хондромалацию надколенников. Характерны периартикулярные кальцинаты, локализованные в связках, сухожилиях и суставной капсуле. Выраженность артропатии не коррелирует с выраженностью болезни, неврологических, печёночных и почечных проявлений болезни.

У 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего, гемалитической анемией.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Снижение уровня церулоплазмينا менее 20 мг% (в норме — 20–40 мг%) у больных с неврологическими симптомами предполагает болезнь Вильсона. Повышение печёночной концентрации меди более 250 мкг/г сухого веса и низким содержанием сывороточного церулоплазмينا у больных с признаками заболевания печени, но без колец на роговице, достаточно для достоверного диагноза болезни Вильсона. Следует иметь в виду, что церулоплазмин — острофазовый белок, и его содержание может повышаться при воспалении, инфекциях, беременности, приёме эстрогенов. Низкое содержание церулоплазмينا наблюдают при белковом дефиците вследствие нефротического синдрома, секреторной энтеропатии и синдроме мальабсорбции.

У больных болезнью Вильсона повышена экскреция меди с мочой, которая превышает 100 мг% (в норме — менее 40 мг%). Усиление экскреции меди может быть также при других холестатических заболеваниях печени.

Основной диагностический критерий болезни Вильсона — повышение содержания меди в ткани печени более 250 мкг%, даже при бессимптомном течении заболевания. В свою очередь нормальная концентрация меди (15–55 мкг%) исключает диагноз при отсутствии лечения.

Тест с радиоактивно меченой медью позволяет непосредственно исследовать печёночный метаболизм меди. Для определения радиоактивности сыворотки забор крови производится через 1, 2, 4, 24 и 48 ч после приёма радиоактивно меченой меди (^{64}Cu или ^{67}Cu).

- У здоровых людей после первого повышения радиоактивности сыворотки наблюдают повторное повышение, связанное с включением меченой меди во вновь синтезируемый церулоплазмин и выходом в кровяное русло.
- У больных болезнью Вильсона отсутствует второй пик повышения радиоактивности сыворотки даже при нормальном содержании церулоплазмينا.

Инструментальные исследования

Компьютерная томография выявляет двухсторонние изменения головного мозга в виде хорошо ограниченных щелевидных очагов в базальных ганглиях или очагов большего размера в зрительном бугре или зубчатом ядре.

Магнитно-резонансная томография более чувствительна для выявления ранних изменений головного мозга. Исследование выявляет фокальные изменения белого вещества, варолиева моста и глубоких мозжечковых ядер.

Аналогичные визуализирующие исследования печени при болезни Вильсона малоинформативны.

На ЭКГ могут определяться гипертрофия левого или обоих желудочков, ранняя реполяризация, депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, различные аритмии.

Морфологическое исследование

Наиболее ранние морфологические изменения: наличие двухъядерных гепатоцитов, накопление гликогена в гепатоцитах, умеренная жировая инфильтрация и небольшой воспалительный инфильтрат в портальных трактах.

В некоторых случаях микровезикулярное ожирение прогрессивно увеличивается и напоминает стеатоз, индуцированный этанолом. Отмечают нарушенную регенерацию клеточных органелл, в том числе изменение размеров и формы митохондрий гепатоцитов. При существенном повышении содержания меди, гистохимическое исследование выявляет её накопление в зоне 1 ацинуса.

Морфологические изменения могут быть трудно отличимы от хронического активного гепатита. К ним относят моноклеарную клеточную инфильтрацию, главным образом лимфоцитами и плазматическими клетками, мостовидные некрозы, фиброз. Часто обнаруживают тельца Маллори и пролиферацию жёлчных протоков с развитием холестаза.

Анатомические изменения в головном мозге включают дегенерацию и образование полостей в хвостатом ядре, зрительном бугре, бледном теле. Нейропатологические изменения слабо коррелируют с выраженностью неврологических нарушений.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение

Основное в лечении болезни Вильсона — применение хелаторов и препаратов, блокирующих абсорбцию меди из желудочно-кишечного тракта. С этой целью назначается пеницилламин в инициальной дозе 1,5–2,0 г/сут, поддерживающая доза — 0,5–1,0 г/сут. Препарат назначают одновременно с пиридоксином 25 мг/сут. При непереносимости пеницилламина назначают препараты цинка (суточная доза 150 мг, разделённая на 2–3 приёма) или триентин в дозе 1–2 г/сут.

В настоящее время проходит клиническое испытание аммония тетрадиолиб-дат[®] для инициального лечения больных с неврологическими или психическими нарушениями. Данный препарат действует как хелатор и одновременно препятствует всасыванию меди в кишечнике.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ

Синонимы

Бронзовый диабет, несахарный диабет, первичный гемохроматоз.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Наследственный гемохроматоз (НГХ) — тяжёлое многосистемное заболевание, связанное с генетическими дефектами, определяющими повышение всасывания железа в желудочно-кишечном тракте, его накопление в тканях организма, и, как правило, приводящее к нарушению функций печени, поджелудочной железы, сердца, гипофиза.

Первичный (наследственный) гемохроматоз входит в группу нозологических единиц, обозначаемых термином «синдром перегрузки железом» (СПЖ).

Основные клинические проявления этих заболеваний обусловлены общим патогенетическим механизмом — избыточным накоплением железа в органах и тканях.

Группы заболеваний, при которых возникает СПЖ, приведены в таблице (табл. 19-5).

Таблица 19-5. Заболевания, сопровождающиеся синдромом перегрузки железом

Заболевание	Механизм перегрузки
Талассемия, сидеробластная анемия, врожденная дисэритропоэтическая анемия	Неэффективный эритропоэз + гемотрансфузия
Гемотрансфузии, препараты железа, сидероз Баунти	Избыточное поступление железа + генетический фактор
Атрансферринемия, дефицит церулоплазмينا	Дефекты транспорта и метаболизма железа
Поздняя кожная порфирия	Наследуется сцеплено с HFE-геном
Наследственная гемолитическая анемия	Наследуется сцеплено с HFE-геном
Алкогольная болезнь, неалкогольный стеатогепатит, вирусные гепатиты, портокавальный шунт	Повышенная абсорбция алиментарного железа
Локальный сидероз (лёгочный, почечный)	Диapedез эритроцитов, хронический внутрисосудистый гемолиз

Серьёзная проблема дифференциальной диагностики СПЖ — установление первичного характера избыточного накопления железа. Значимость данной проблемы объясняется тем, что, помимо постановки диагноза у конкретного больного, подтверждение первичного (наследственного) характера заболевания определяет необходимость проведения обследования родственников пациента и профилактики развития заболевания у них.

код по МКБ-10

E83.1 Нарушения обмена железа.

эпидемиология

Высокая частота встречаемости НГХ (по зарубежным данным — до 8 случаев на 1000 населения, в среднем — 0,5%) предполагает гетерозиготное носительство патологического гена у 10–13% населения. Несмотря на зарубежный опыт, диагноз НГХ в России ставят крайне редко или не ставят вовсе. Этому, безусловно, способствует значительная фенотипическая гетерогенность заболевания и отсутствие специфических симптомов, а также отсутствие у врачей понимания проблемы.

скрининг

Семейный скрининг

Необходимо обследовать всех родственников первой степени родства с больным НГХ в возрасте до 20 лет.

Первичное обследование должно включать определение концентрации сывороточного железа натошак, сывороточного ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС). Процент насыщения трансферрина железом может увеличиваться уже в раннем возрасте, до повышения концентрации сывороточного ферритина.

У гомозиготных мужчин старше 30 лет и у женщин старше 40 лет могут появляться клинически значимые признаки перегрузки железом.

Также можно использовать генотипирование пробанда и его родственников как метод семейного отбора. Родственники, имеющие генотип, идентичный генотипу

твёрждения диагноза и оценки степени фиброза.

Популяционный скрининг

Несколько проведённых исследований продемонстрировали финансовую выгоду такого скрининга.

Первоначальный косвенный отбор осуществляют путём определения концентрации сывороточного железа, ОЖСС или свободной железосвязывающей способности сыворотки. Если первично обнаружено повышенное значение этих показателей, рекомендовано их повторное определение.

Биопсию печени с окраской на железо, измерением концентрации железа в ткани печени и вычислением печёночного индекса железа (ПИЖ) необходимо проводить в случаях, когда сывороточные показатели говорят в пользу НГХ. Биопсию проводят для подтверждения диагноза и определения стадии болезни. Это особенно уместно, если возраст обследуемого достигает 40 лет. В этом возрасте развиваются характерные проявления поражения печени.

Сывороточные показатели обмена железа мало информативны у больных с признаками заболевания печени. Специфичные показатели, свидетельствующие в пользу НГХ у этой группы больных, — количество железа в ткани печени и ПИЖ.

В настоящее время экономическая эффективность проведения генотипирования (определение мутации *cys282tyr*) ещё не оценена.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Клиническая классификация НГХ

Преобладание групп признаков поражения определённых органов и систем послужило основанием для выделения четырёх клинических форм болезни.

- **HFE** (классическая форма) — «классическая триада» признаков, часто в сочетании с симптомами поражения сердца и эндокринных желёз, на фоне повышения сывороточных показателей обмена железа.
- **HFE 2** (гемохроматоз 2-го типа, ювенильная форма): возникает на фоне перегрузки железом, диагностируют в молодом возрасте. Данная форма встречается редко и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Как правило, первые признаки болезни — упорные боли в животе в сочетании с отставанием полового развития и признаками поражения миокарда (нарушения ритма и проводимости).
- **HFE 3** (гемохроматоз 3-го типа) наследуется по аутосомно-рецессивному типу, клинически мало отличается от классической формы.
- **HFE 4** (аутосомно-доминантный гемохроматоз). При этом типе заболевания железо откладывается преимущественно в ретикулоэндотелиальной системе. Значительные отложения железа обнаруживают в клетках Купфера, что определяет наличие в клинической картине признаков поражения печени. В литературе описано много семейных случаев (аутосомно-доминантный тип наследования).

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА И ПАТОГЕНЕЗ НАСЛЕДСТВЕННОГО ГЕМОХРОМАТОЗА

Всасывание

Необходимое количество железа в суточном рационе составляет в среднем 10–20 мг, из которых усваивается лишь 10% (1–1,5 мг). Общее количество железа в организме равно 4–4,5 г. Практически всё железо входит в состав порфириновых соединений, главным образом гемоглобина, а также миоглобина, необходимых для снабжения тканей кислородом. В небольших количествах железо включено в состав железосодержащих ферментов — цитохромов и каталазы. Железо находится в связанной форме с белками, осуществляющими его хранение и транспорт: ферритином, гемосидерином, трансферрином.

Железо в организме реутилизируется на 97%, в основном за счет повторного использования гема, высвобождаемого из разрушенных эритроцитов. Оставшиеся 3% поступают с пищей. У человека нет специализированного механизма выведения избытка железа. Те 3%, которые поступают с пищей, компенсируют железо, теряющееся при слущивании эпителия желудочно-кишечного тракта. Основная локализация процессов всасывания железа — тонкая кишка. В желудке начинается процесс подготовки железа к всасыванию: кислота желудочного сока восстанавливает негеминное железо пищи Fe^{3+} до Fe^{2+} и освобождает его от связывающих веществ. Далее железо попадает в двенадцатиперстную кишку, где муцин захватывает и переносит его из просвета кишки к мембранам дуоденоцитов. Всасывание железа происходит двумя путями в зависимости от того, находится ли оно в составе гема или в свободном ионизированном состоянии. Геминное железо попадает в клетку через мембрану без дополнительных переносчиков. Свободное железо всасывается с помощью переносчика двухвалентных металлов (*DMT1*). В цитоплазме эпителия негеминное железо связывается с внутриклеточным переносчиком — мобилферрином. Далее геминное и негеминное железо объединяются в единый пул, часть которого с помощью другого переносчика (ферропортина) выводится из клетки, вновь окисляется и в связанном с трансферрином виде уходит через кровяное русло к органам и тканям, а другая часть связывается с ферритином и остаётся в энтероците.

Транспорт железа

Транспорт железа осуществляет трансферрин, связывающий два трёхвалентных иона железа. Трансферрин — главный плазмальный белок, осуществляющий транспорт железа, синтезируется в печени. В норме трансферрин насыщен железом на 33%. Сывороточная концентрация трансферрина, равная 3,0 г/л, эквивалентна 3,75 г/л ОЖСС. При гемохроматозе процент насыщения трансферрина железом нередко достигает 100%.

Поступление железа в ткани

Связанное с трансферрином железо поступает в ткани организма. Здесь трансферрин связывается с рецептором трансферрина (*TfR*), что индуцирует рецептор-опосредованный эндоцитоз, при этом в эндосому попадает не только рецептор с трансферрином, но и *DMT1*, который обеспечивает перенос железа из эндосомы в цитоплазму. После этого *TfR* и *DMT1* снова возвращаются на поверхность клетки, а трансферрин — в кровоток.

Регуляция всасывания железа

Активность всасывания трансферринового железа в криптах двенадцатиперстной кишки пропорциональна степени насыщения трансферрина крови железом. Высокое содержание сывороточного железа приводит к снижению поступления пищевого железа, и таким образом формируется функциональная система регулирования всасывания железа пищи.

Хранение железа

Хранится железо преимущественно в виде комплекса с ферритином. Ферритин образуется в клетках ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Нужно помнить, что ферритин — белок острой фазы, и, следовательно, его количество повышается при опухолевых и воспалительных заболеваниях.

Выведение железа из клетки

Уже было упомянуто, что из энтероцитов железо поступает в кровь с помощью ферропортина. Не менее важную роль он играет и в утилизации железа, получаемого в клетках РЭС при разрушении эритроцитов. Ферропортин имеет множество трансмембранных центров связывания, ответственных за выход железа из клеток. Ген ферропортина экспрессируется в клетках нескольких типов, в том числе в

в синцитиотрофобластах, дуоденальных энтероцитах, гепатоцитах и ретикулоэндотелиальных макрофагах.

Патогенез наследственного гемохроматоза

Несмотря на то что механизмы накопления железа в организме требуют дальнейшего изучения, можно определённо говорить о повреждающем действии избыточного железа. Известны следующие механизмы токсического воздействия железа:

- ♦ усиление перекисного окисления липидов за счёт катализирования железом свободнорадикальных реакций;
- ♦ усиление образования коллагена в местах отложения железа;
- ♦ взаимодействие железа с ДНК, приводящее к прямому её повреждению (в частности, к увеличению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классическая триада «бронзового диабета» (цирроз печени, сахарный диабет и пигментация кожных покровов) редко бывает чётко выражена и обычно характеризует терминальную стадию заболевания. С другой стороны, постановка диагноза на начальной, доклинической стадии заболевания предотвращает развитие тяжёлых осложнений, таких, как гепатоцеллюлярная карцинома, развивающаяся у 30% больных НГХ на стадии цирроза печени. Ранние симптомы болезни обнаруживают обычно у мужчин среднего возраста. Женщины заболевают реже и позже, поскольку избыток железа у них удаляется естественным путём при менструациях и беременностях. На ранних стадиях заболевания появляются слабость, недомогание, апатия и другие признаки астенического синдрома. На более поздних отмечают признаки поражения отдельных органов. НГХ может протекать под маской «сахарного диабета 2-го типа», «цирроза печени», «ишемической болезни сердца», «кардиомиопатии» или «артрита».

В клинической практике принято различать четыре стадии развития НГХ.

- Латентная стадия подразумевает наличие генетического дефекта в отсутствие синдрома перегрузки железом. На этом этапе происходит постепенное накопление железа в организме.
- На второй (бессимптомной) стадии в отсутствие клинических проявлений заболевания отмечают лабораторные признаки СПЖ.
- Клиническая картина на третьей стадии (СПЖ с ранними симптомами) малоспецифична и характеризуется слабостью, недомоганием, апатией и другими признаками астенического синдрома.
- На более поздних стадиях (СПЖ с поражением органов-мишеней) обнаруживают признаки поражения отдельных органов.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез и физикальное обследование

На течение НГХ могут влиять различные факторы внешней среды, в частности повышенное употребление железа с пищевыми продуктами, избыточное употребление аскорбиновой кислоты, усиливающей всасывание железа в кишечнике, злоупотребление алкоголем, курение, вирусные гепатиты. Велика роль кровопотерь, связанных с менструальным циклом, беременностью и родами. Этим можно объяснить тот факт, что наследственный гемохроматоз диагностируют у мужчин в 5–10 раз чаще, чем у женщин.

Необходимо отметить, что в последние годы происходит «метаморфоз» клинической картины болезни: всё реже встречаются больные с классической клинической триадой, описанной Dutournier в 1885 г., и всё чаще диагностируют заболевание на доклинических стадиях, когда основные симптомы болезни отсутствуют.

Происходящая при НГХ существенная перегрузка организма железом затрагивает все звенья его метаболизма, что отражается рутинными клиническими тестами и служит основой лабораторной диагностики НГХ.

Насыщение трансферрина железом (НТЖ) — это расчётный коэффициент, определяемый как отношение между количеством сывороточного железа и ОЖСС. Чувствительность данного показателя превышает 90%, однако специфичность метода составляет около 65%, что обуславливает проведение большого количества неоправданных исследований. Высокая чувствительность метода позволяет применять его в скрининг-исследованиях.

Сывороточный ферритин. Связь между концентрацией сывороточного ферритина и запасами железа в печени чётко установлена. Необходимо учитывать, что концентрация ферритина может увеличиваться при хроническом воспалении, опухолях, у больных алкогольной болезнью печени и хроническим гепатитом.

Молекулярно-генетические методы диагностики

В результате бурного развития молекулярной генетики в 1970–80-х годах и последующего успешного изучения генома человека молекулярно-генетические методы прочно вошли в клиническую практику. Данная группа методов предназначена для обнаружения вариаций в структуре исследуемого участка ДНК (аллеля, гена, региона хромосомы) вплоть до определения первичной последовательности оснований.

Генетическую основу НГХ, связанного с носительством мутантных аллелей гена *HFE*, составляют миссенс-мутации *HFE*-гена: *C282Y*, *H63D*, *S65C* в различных комбинациях. Большинство больных НГХ, обусловленным мутациями *HFE*-гена, — гомозиготы *C282Y/C282Y* (от 50 до 100% в различных регионах мира). Необходимо отметить, что не у всех лиц с наличием двух аллелей гена *HFE* с мутацией *C282Y* развивается СПЖ, то есть генетический дефект не всегда проявляется фенотипически. В то же время формирование заболевания в отсутствие мутаций *HFE*-гена указывает на существование других этиологических факторов. Среди больных НГХ, не связанным с носительством гена *HFE*, выделяют несколько клинических вариантов: ювенильный (*HFE* 2), обусловленный мутацией рецептора трансферрина 2-го типа (*HFE* 3) или мутацией ферропортина 1-го типа (*HFE* 4), а также африканский вариант перегрузки железом, СПЖ на Исландских островах. После подтверждения диагноза НГХ на основании биопсии печени проводят определение мутации гена *HFE* молекулярно-генетическими методами. Обнаружение гомозиготного состояния по мутациям *c282y* или компаунд-гетерозиготного состояния *c282y/H63D* — показание для обследования родственников пробанда на наличие мутации гена *HFE* и определения риска развития заболевания. Методы геномной диагностики более редких мутаций (*HFE* 3, ювенильного и доминантного НГХ) находятся в стадии разработки.

Инструментальные исследования

Биопсия печени

Долгое время биопсию печени считали «золотым стандартом» при постановке диагноза НГХ. В настоящее время в связи с внедрением молекулярно-генетических методов биопсия печени приобретает большее значение в прогнозировании болезни, нежели при постановке диагноза.

Биопсия печени с определением содержания железа в её ткани остаётся очень точным методом постановки диагноза.

Печёночный индекс железа

Исследование содержания железа печени было впервые предпринято Гейлом в 1963 г. В дальнейшем все исследования ткани печени больных НГХ проводили при обязательном определении количества железа в микромолях или граммах

на грамм сухого или влажного вещества печени. Поскольку содержание железа в печени может быть повышено не только при НГХ, Бассет в 1986 г. предложил вычислять так называемый печёночный индекс железа (ПИЖ).

$\text{ПИЖ} = \text{железо печени (мкмоль/г сухого вещества)} + \text{возраст (годы)}.$

ПИЖ более 1,9 считают значимым для диагностики НГХ.

Дифференциальный диагноз

НГХ целесообразно включать в дифференциально-диагностический поиск при обнаружении у больного:

- ♦ гепатомегалии неясного генеза;
- ♦ нелокализованных упорных болей в животе;
- ♦ сахарного диабета 2-го типа;
- ♦ дегенеративной артропатии;
- ♦ гипогонадизма неясной этиологии;
- ♦ гиперпигментации кожи.

Показания к консультации других специалистов

- Клинические симптомы диабета — консультация эндокринолога.
- Клинические симптомы поражения сердца (кардиомиопатия неясного генеза) — консультация кардиолога.

Пример формулировки диагноза

Цирроз печени класс А по Чайлду-Пью, обусловленный перегрузкой железом, — первичный гемохроматоз. Синдром портальной гипертензии: варикозное расширение вен пищевода 1-й степени.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- Удаление из организма избыточного количества железа.
- Профилактика осложнений заболевания (сахарного диабета, кардиомиопатии, печёночной недостаточности).

Показания к госпитализации

- Проведение биопсии печени и установление первичного характера нарушения обмена железа.
- Профилактика осложнений на стадии цирроза печени.

Немедикаментозное лечение

Диетический режим

Целесообразно ограничить приём мяса, гречневой крупы, яблок, гранатов и других продуктов с высоким содержанием геминового железа. Не следует употреблять большое количество аскорбиновой кислоты, способствующей всасыванию железа, алкоголя.

Симптоматическая терапия

- Начальный курс лечения — кровопускания в объёме 500 мл в неделю, проводят в амбулаторных условиях. Параллельно в динамике отслеживают содержание гемоглобина. Периодически определяют концентрацию сывороточного ферритина (1 раз в 3 мес при выраженной и 1 раз в месяц при умеренной перегрузке) до получения показателя 50 мкг/л.
- Поддерживающее лечение — после начального курса лечения основная часть пациентов не нуждаются в кровопусканиях в течение нескольких лет. При необходимости венесекции проводят 3–4 раза в год. Динамический контроль осуществляют путём определения концентрации сывороточного ферритина.

Медикаментозное лечение

Терапия хелаторами железа менее эффективна, может иметь побочные эффекты и требует парентерального введения препарата.

Применяют дефероксамин (десферал*) 1 г/сут внутримышечно:

- ♦ эффективность оценивают путём определения выделения железа с мочой;
- ♦ на фоне длительного применения возможно помутнение хрусталика.

ПРОГНОЗ

Среди пациентов с циррозом печени показатель смертности в 5,5 раз выше, чем среди леченных больных на доцирротической стадии заболевания. У больных циррозом печени риск развития гепатоцеллюлярной карциномы выше в 200 раз, чем в популяции. Данное обстоятельство диктует необходимость проведения скрининга (УЗИ брюшной полости, КТ, концентрация α -фетопротеина) гепатоцеллюлярной карциномы раз в 6 мес.

Больным с выраженными признаками печёночной недостаточности показано проведение трансплантации печени. Одногодичная выживаемость после трансплантации составляет 60%. Основная причина смерти у этих больных — инфекционные осложнения.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирроз — это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. Цирроз печени является конечной стадией ряда хронических заболеваний печени.

Тяжесть и прогноз цирроза зависят от объёма сохранившейся функционирующей массы паренхимы печени, выраженности портальной гипертензии и активности основного заболевания, приведшего к нарушению функций печени.

КОД ПО МКБ-10

- K70.3 Алкогольный цирроз печени.
- K71.7 Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени.
- K72.1 Хроническая печёночная недостаточность.
- K74 Фиброз и цирроз печени.
- K74.3 Первичный билиарный цирроз.
- K74.4 Вторичный билиарный цирроз.
- K74.5 Билиарный цирроз неуточнённый.
- K74.6 Другой и неуточнённый цирроз печени.
- K76.6 Портальная гипертензия.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Цирроз печени занимает первое место среди причин смертности от болезней органов пищеварения (исключая опухоли). Распространённость составляет 2–3% (на основании данных аутопсий); наблюдают в 2 раза чаще у мужчин старше 40 лет по сравнению с общей популяцией.

Наиболее частыми причинами развития цирроза печени выступают следующие заболевания и состояния.

- Вирусные гепатиты (B, C, D).
- Алкоголь. Почти всегда развитию алкогольного цирроза предшествует постоянное употребление алкоголя в течение более 10 лет. Риск поражения печени достоверно увеличивается при употреблении 40–80 г чистого этанола в день в течение не менее 5 лет. Женщины более склонны к развитию цирроза печени, чем мужчины.
- Иммунные нарушения: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз.

- Заболевания жёлчных путей: внепечёночная обструкция жёлчных путей, первичный склерозирующий холангит, холангиопатии у детей.
- Болезни обмена веществ: гемохроматоз, недостаточность α_1 -антитрипсина, болезнь Вильсона–Коновалова, муковисцидоз (кистозный фиброз), галактоземия, гликогенозы, наследственная тирозинемия, наследственная непереносимость фруктозы, абетапопротеинемия, порфирии.
- Нарушение венозного оттока из печени: синдром Бадда–Киари, веноокклюзионная болезнь, тяжёлая правожелудочковая сердечная недостаточность.
- Токсины, химикаты.
- Разные причины: саркоидоз, неалкогольный стеатогепатит, гипервитаминоз А.

Время, необходимое для развития фиброза печени, в значительной степени зависит от этиологического фактора. Часто цирроз развивается медленно: алкогольный цирроз печени формируется за 10–12 лет злоупотребления алкоголем, вирусные циррозы печени формируются через 20–25 лет после инфицирования. Наиболее быстрые темпы развития цирроза печени (несколько месяцев) отмечены у пациентов с билиарной обструкцией опухолевой этиологии и у новорождённых с атрезией желчевыводящих протоков.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика цирроза печени включает своевременное выявление состояний, способных приводить к его развитию, и адекватную коррекцию обнаруженных нарушений.

Скрининг на вирусы гепатита В и С. Подробнее см. выше. У лиц с факторами риска хронических гепатитов необходимо провести исследование на анти-НСV, HB_s Ag, анти-HB_c. Выживаемость больных с хроническими гепатитами как при наличии цирроза, так и без него существенно выше при своевременном назначении интерферонотерапии.

Скрининг на злоупотребление алкоголем. Ограничение потребления алкоголя достоверно уменьшает вероятность развития цирроза печени. Возможно применение CAGE-теста, включающего четыре вопроса.

- Возникало ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?
- Возникало ли у Вас чувство раздражения, если кто-нибудь из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?
- Испытывали ли Вы когда-нибудь чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?
- Возникало ли у Вас желание принять спиртное на следующее утро после эпизода употребления алкоголя?

Чувствительность и специфичность составляют примерно 70%, основное достоинство — возможность тестирования при сборе анамнеза: положительный ответ более чем на два вопроса позволяет заподозрить алкогольную зависимость, сопровождающуюся изменениями поведения и личности.

Из лабораторных признаков маркерами злоупотребления алкоголем могут выступать преобладающее повышение активности АСТ по сравнению с АЛТ, повышение ГГТ, IgA, увеличение среднего объёма эритроцитов. Все эти признаки обладают высокой специфичностью при относительно низкой чувствительности, за исключением активности ГГТ.

Гемохроматоз. Несколько исследований продемонстрировали экономическую эффективность популяционного скрининга на наследственный гемохроматоз. Скрининг осуществляют путём определения в сыворотке крови железа, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС). Определяют показатель насыщения трансферрина (сывороточная концентрация железа, делённая на ОЖСС; выражают в процентах) и концентрацию в крови ферритина. При насы-

влении трансферрина более 45% и концентрации ферритина более 150 мкг/л у женщин и более 200 мкг/л у мужчин показано исследование мутаций гена *HFE* и иногда биопсия печени.

Скрининг при использовании гепатотоксичных препаратов. в первую очередь метотрексата и амиодарона, — определяют активность АЛТ и АСТ каждые 1–3 мес. Указанные препараты при длительном применении могут приводить к тяжёлому фиброзу и, возможно, циррозу печени.

Скрининг среди родственников больных с хроническим поражением печени. Обследуют родственников первой степени родства: определяют степень насыщения трансферрина и сывороточную концентрацию ферритина (выявление врождённого гемохроматоза), сывороточную концентрацию церулоплазмينا (обнаружение болезни Вильсона–Коновалова), выявляют дефицит α_1 -антитрипсина.

Скрининг для выявления неалкогольной жировой болезни печени. Факторы риска — сахарный диабет 2-го типа, ожирение, гиперлипидемия, отношение активности АСТ/АЛТ выше 1,0; особенно существенно возрастает риск у пациентов старше 45 лет. Всем пациентам из группы риска необходимо провести УЗИ печени для выявления стеатоза. Пациентов необходимо проинформировать о возможности развития цирроза печени.

СКРИНИНГ

Скрининга на выявление непосредственно цирроза печени не проводят. Скрининговые мероприятия осуществляют для выявления заболеваний и состояний, способных привести к циррозу печени (см. выше раздел «Профилактика»).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Циррозы печени разделяются по этиологии (см. выше раздел «Эпидемиология и этиология») и степени тяжести, для чего применяют классификацию печёчно-клеточной функции при циррозе печени по Чайлду–Пью (табл. 19-6).

Таблица 19-6. Определение степени тяжести цирроза печени по Чайлду–Пью

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Энцефалопатия	0	I–II	III–IV
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддаётся лечению	Напряжённый, плохо поддаётся лечению
Концентрация билирубина сыворотки крови, мкмоль/л (мг%)	Менее 34 (<2,0)	34–51 (2,0–3,0)	Более 51 (>3,0)
Уровень альбумина сыворотки крови, г	Более 35	28–35	Менее 28
Протромбиновое время (с), или протромбиновый индекс (%)	1–3 (>60)	4–6 (40–60)	Более 6 (<40)

Каждый из показателей оценивают в баллах (соответственно 1, 2 или 3 балла). Интерпретацию осуществляют по следующим критериям:

- ♦ класс А (компенсированный) — 5–6 баллов;
- ♦ класс В (субкомпенсированный) — 7–9 баллов;
- ♦ класс С (декомпенсированный) — 10–15 баллов.

ДИАГНОСТИКА

План обследования

Предположить диагноз цирроза печени позволяют клиничко-анамнестические данные (симптоматика очень разнообразна, см. ниже), подтвердить — результаты лабораторно-инструментального обследования.

Необходимо установить этиологию заболевания, поскольку в ряде случаев этиотропная терапия позволяет замедлить прогрессирование заболевания и снизить смертность. Наиболее частые причины — вирусные гепатиты и злоупотребление алкоголем, менее частые причины перечислены в разделе «Эпидемиология и этиология». В ряде случаев причину цирроза выявить не удаётся. В этом случае устанавливают диагноз криптогенного цирроза печени.

При установлении диагноза необходимо дополнительно оценивать следующие параметры.

- Состояние основных функций печени: наличие синдромов цитолиза, холестаза, геморрагического синдрома (нарушение состояния свёртывающей системы крови), нарушение белково-синтетической функции печени.
- Выявление синдрома гиперспленизма (в первую очередь по количеству тромбоцитов).
- Выявление и оценка степени портальной гипертензии (опасной в первую очередь кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка — ФЭГДС).
- Обнаружение возможного асцита.
- Оценка психического статуса для своевременной диагностики печёночной энцефалопатии.

Тяжесть цирроза печени определяют по классификации печёночной функции по Чайлдсу–Пью (см. выше раздел «Классификация»).

Анамнез и физикальное обследование

Характерны следующие симптомы и синдромы.

- Общая симптоматика: сонливость, слабость, повышенная утомляемость и зуд кожи. При выраженной сонливости, равно как и при раздражительности и агрессивном поведении, необходимо исключать печёночную энцефалопатию.
- Изменения печени и селезёнки: печень уплотнена и увеличена, однако иногда может быть небольших размеров. У большинства больных пальпируется умеренно увеличенная селезёнка: край выступает из-под рёберной дуги на 2–3 см (проявления портальной гипертензии).
- Желтуха: начальные признаки желтухи незаметны для больного и характеризуются иктеричностью склер и слизистых оболочек, уздечки языка, лёгким потемнением мочи, которому больные обычно не придают должного значения.
- Затруднения дыхания (дыхание поверхностное, учащённое) могут быть обусловлены асцитом с повышением внутрибрюшного давления и ограничениями подвижности диафрагмы; хронической сердечной недостаточностью (ХСН); гидротораксом на фоне отёчно-асцитического синдрома.
- Геморрагический синдром (вследствие нарушения синтеза факторов свёртывания крови в печени и тромбоцитопении при гиперспленизме): характерны кровоточивость дёсен, носовые кровотечения. Больные замечают, что синяки и кровоподтёки образуются даже при незначительных механических воздействиях.
- Асцит (проявление портальной гипертензии): увеличение живота в объёме за счёт скопившейся жидкости (может скапливаться более 10–15 л жидкости, типичен «лягушачий живот»), при большом её количестве создаётся картина «напряжённого асцита», выбухание пупка, иногда с его разрывами, перкуторные признаки жидкости в брюшной полости, положительный симптом флюктуации.
- Портальная гипертензия: асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка, расширение вен передней брюшной стенки в виде «головой медузы», спленомегалия и расширение диаметра печёночных вен при УЗИ, печёночная энцефалопатия, как результат шунтирования крови.

- Прочие признаки, характерные для цирроза печени:
 - ♦ телеангиэктазии на верхней половине туловища и лице;
 - ♦ ладонная эритема;
 - ♦ гинекомастия;
 - ♦ атрофия яичек/аменорея;
 - ♦ отёки ног (при асците);
 - ♦ шум Крюгелье–Баумгартена — венозный шум над животом, связанный с функционированием венозных коллатералей;
 - ♦ контрактура Дюпюитрена, более типичная для алкогольного генеза цирроза печени;
 - ♦ изменения концевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек;
 - ♦ атрофия скелетной мускулатуры, отсутствие оволосения в подмышечных впадинах;
 - ♦ увеличение околоушных слюнных желёз (типично для пациентов, страдающих алкоголизмом);
 - ♦ печёночный запах возникает при декомпенсации функции печени, предшествует развитию печёночной комы и сопровождает его;
 - ♦ хлопающий тремор также характерен для декомпенсации печёночной функции.

Осложнения

Особенно пристальное внимание нужно уделять признакам развившихся осложнений:

- ♦ симптомам желудочно-кишечных кровотечений: кровавой рвоте, мелене, систолическому АД менее 100 мм рт.ст. со снижением его на 20 мм рт.ст. при переходе в вертикальное положение, ЧСС более 100 в минуту;
- ♦ признакам спонтанного бактериального перитонита: разлитой боли в брюшной полости различной интенсивности, лихорадке, рвоте, диарее, признакам пареза кишечника;
- ♦ спутанности сознания, отражающей развитие печёночной энцефалопатии;
- ♦ снижению суточного диуреза — вероятному признаку развития почечной недостаточности.

Печёночная энцефалопатия

Симптомы печёночной энцефалопатии включают изменения сознания, интеллекта, поведения и нейромышечные нарушения. Выделяют четыре стадии печёночной энцефалопатии (табл. 19-7).

Таблица 19-7. Стадии печёночной энцефалопатии

Стадия	Изменения психического статуса
0	Нарушений и изменений сознания нет, интеллектуальные и поведенческие функции сохранены
I	Нарушение ритма сна: возможны бессонница или, наоборот, гиперсомния (также патологическая сонливость днём и бессонница ночью), снижение внимания, концентрации, тревожность или эйфория, раздражительность
II	Неадекватное поведение, заторможенность, смазанная речь, астериксис
III	Дезориентация в пространстве и времени, гиперрефлексия, патологические рефлексы, сонор
IV	Отсутствие сознания и реакции даже на сильные раздражители, кома

Сопутствующие заболевания

Также необходимо выявление сопутствующих заболеваний: патологии, связанной со злоупотреблением алкоголем (например, хронического панкреатита), ХСН (которая может быть обусловлена не только кардиальной патологией, но и гемохроматозом), сахарного диабета (ассоциированного с неалкогольной жировой

вой болезнью печени и гемохроматозом), аутоиммунной патологии, вирусных гепатитов (см. статью «Инфекционные гепатиты А и Е», раздел «Скрининг»). Следует тщательно изучить семейный анамнез, расспросить пациента в отношении применяемых ЛС.

Оценка нутритивного статуса больного

Своевременное выявление нарушений нутритивного статуса крайне важно для диагностики цирроза печени и тактики ведения пациентов.

Анамнез

- Необходимо тщательно расспросить больного о динамике массы тела: какой она была до заболевания, как изменилась в настоящее время, за какой срок он отметил её снижение.
- Обязательно нужно целенаправленно расспрашивать пациента о наличии анорексии (последняя может быть связана в том числе с тем, что пища кажется пациентам невкусной из-за низкого содержания поваренной соли), тошноты и рвоты, диареи в сочетании со стеатореей (проявления синдрома мальабсорбции, но могут быть связаны с передозировкой лактулозы).
- Следует расспросить пациента о нарушениях диеты, употреблении алкоголя.

Физикальное обследование

- Обязательно определение индекса массы тела (ИМТ).
- Возможные признаки печёночной энцефалопатии (также частично отражающей неправильное питание больного): «порхающий» тремор, психические нарушения. Тем не менее нужно помнить, что психические нарушения могут отражать витаминную недостаточность.
- Желтуха, асцит, отёки ног, мышечная атрофия, уменьшение толщины подкожной жировой клетчатки, глоссит могут быть признаками белковой недостаточности.
- Акродерматит отражает дефицит цинка, проявления пеллагры — недостаточность никотиновой кислоты, дерматит — недостаточность эссенциальных жирных кислот.

В рамках физикального обследования желательно зафиксировать в медицинской документации окружность середины предплечья (наблюдение за прогрессированием мышечной атрофии), толщину кожной складки над трёхглавой мышцей плеча (наблюдение за степенью потери подкожной жировой клетчатки).

Лабораторные исследования

Обязательные исследования

- Общий анализ крови: концентрация гемоглобина, содержание эритроцитов, цветовой показатель, количество ретикулоцитов, содержание лейкоцитов, лейкоцитарная формула, содержание тромбоцитов, СОЭ (тромбоцитопения выступает одним из проявлений гиперспленизма, повышение СОЭ возможно как одно из проявлений иммуновоспалительного синдрома, сниженное количество лимфоцитов в крови отражает степень истощения пациента).
- Биохимическое исследование крови:
 - ♦ активность АЛТ, АСТ (повышены при синдроме цитолиза); также определяют соотношение АСТ/АЛТ;
 - ♦ активность ГГТ (может быть единственным лабораторным признаком алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени, а также токсического её поражения);
 - ♦ активность ЩФ (маркёр холестаза наряду с ГГТ);
 - ♦ концентрация общего белка и протеинограмма (снижение общего белка свидетельствует о печёочно-клеточной недостаточности; увеличение содержания γ -глобулинов характерно для аутоиммунного гепатита, реже для вирусных гепатитов и первичного билиарного цирроза);
 - ♦ концентрация общего билирубина;

- ♦ содержание глюкозы в плазме;
- ♦ концентрация мочевины и креатинина;
- ♦ концентрация в сыворотке крови натрия, калия.
- Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген.
- Содержание в крови иммуноглобулинов А (повышены при алкогольном поражении печени), М (повышены при первичном билиарном циррозе), G (повышены при аутоиммунном гепатите).
- Маркёры вирусов гепатитов позволяют достоверно диагностировать этиологию поражения печени:
 - ♦ HB_sAg;
 - ♦ HB_eAg;
 - ♦ анти-HB_c IgM;
 - ♦ анти-HB_c IgG;
 - ♦ HBV ДНК;
 - ♦ анти-HCV;
 - ♦ HCV РНК;
 - ♦ определение вирусной нагрузки HCV;
 - ♦ определение генотипа HCV;
 - ♦ анти-HDV;
 - ♦ HDV РНК.
- Группа крови, резус-фактор.
- Общий анализ мочи.
- Копрограмма.

Дополнительные исследования.

- Клинический анализ крови: средний объём эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците.
- Биохимическое исследование крови:
 - ♦ концентрация железа;
 - ♦ общая железосвязывающая способность сыворотки;
 - ♦ насыщение трансферрина, концентрация ферритина (исключение гемохроматоза);
 - ♦ определение клубочковой фильтрации (при подозрении на развитие гепатorenального синдрома).
- Исследования для диагностики аутоиммунных заболеваний:
 - ♦ концентрация гормонов щитовидной железы: свободный Т₄, ТТГ, АТ к тиреоидной пероксидазе — для выявления аутоиммунных поражений (чаще при поражении печени вирусом гепатита С);
 - ♦ содержание криоглобулинов — для выявления криоглобулинемии;
 - ♦ титр антимитохондриальных АТ (характерны для первичного билиарного цирроза печени — выявляют более чем в 90% случаев);
 - ♦ титр антиядерных АТ (выявляют при циррозе печени вследствие аутоиммунного гепатита 1-го типа);
 - ♦ титр АТ к печёчно-почечным микросомам (анти-LKM₁; характерны для аутоиммунного гепатита 2-го типа);
 - ♦ титр АТ к гладкой мускулатуре (обнаруживают в крови при аутоиммунном гепатите 1-го типа).
- Исследование фенотипа по α₁-антитрипсину (выявление врождённого дефицита α₁-антитрипсина).
- Определение суточной протеинурии.
- Концентрация церулоплазмينا (исключение болезни Вильсона-Коновалова, при которой концентрация церулоплазмينا снижена).
- α-Фетопротейн — повышение более 500 нг/мл с высокой степенью достоверности свидетельствует о диагнозе гепатоцеллюлярной карциномы.

Инструментальные исследования

Обязательные инструментальные исследования

- УЗИ органов брюшной полости: печень, селезенка, система воротной вены, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки.
 - ✦ Заметное повышение эхогенности печени указывает на наличие жировой дистрофии или фиброза, однако показатель неспецифичен.
 - ✦ Увеличение селезенки, расширение сосудов воротной системы и видимые коллатерали свидетельствуют о наличии портальной гипертензии.
 - ✦ При УЗИ легко можно выявить даже небольшое количество асцитической жидкости, однако определение при УЗИ количества жидкости нередко бывает неточным.
- ФЭГДС: при установлении диагноза цирроза печени обязательно её проведение для определения степени выраженности варикозного расширения вен. При их отсутствии эндоскопическое исследование повторяют с интервалами в 3 года. Выделяют три степени варикозного расширения вен пищевода:
 - ✦ I степень: варикозно расширенные вены спадаются при нагнетании воздуха в пищевод;
 - ✦ II степень: промежуточная между I и III степенью;
 - ✦ III степень: варикозно расширенные вены вызывают окклюзию пищеводного просвета.
- Биопсия печени с гистологическим исследованием биоптата (определение индекса фиброза и индекса гистологической активности).
 - ✦ Биопсию печени можно проводить при приемлемых коагуляционных показателях (МНО менее 1,3 или протромбиновый индекс более 60%, количество тромбоцитов более $60 \times 10^9/\text{л}$).
 - ✦ Проведение процедуры под контролем УЗИ позволяет уменьшить риск развития осложнений.
- Исследование асцитической жидкости.
 - ✦ Определение клеточного состава, в том числе для исключения опухолевой природы асцита.
 - ✦ Биохимическое (в первую очередь определение содержания белка) и микробиологическое исследования.
 - ✦ Для дифференциального диагноза асцита вследствие цирроза печени и асцитов другой этиологии необходимо определить разницу концентраций альбумина в крови и асцитической жидкости: если содержание альбумина в крови превышает таковое в асцитической жидкости более чем на 1,1 г/л, то асцит обусловлен портальной гипертензией в рамках цирроза печени.
 - ✦ При содержании нейтрофилов более $250/\text{мм}^3$ устанавливают диагноз спонтанного бактериального перитонита.

Дополнительные инструментальные исследования

- КТ, МРТ органов брюшной полости: печени, селезенки, почек, поджелудочной железы — при необходимости для уточнения диагноза.

Дифференциальный диагноз

- Обструкция желчевыводящих путей. Характерны желтуха с лихорадкой или без неё, боли в животе. Типично увеличение концентрации билирубина и активности щелочной фосфатазы и трансаминаз. При УЗИ, КТ, МРТ обнаруживают расширение внутрипечёночных желчных протоков и общего желчного протока, иногда — причину обструкции (например, камень).
- Алкогольный гепатит: желтуха, лихорадка, лейкоцитоз с ядерным сдвигом влево, симптомы алкогольной болезни печени, алкогольный анамнез. Для подтверждения диагноза проводят УЗИ печени (признаки цирроза, портальной гипертензии), в ряде случаев возникает необходимость в биопсии печени.

- Токсическое воздействие ЛС и других веществ: указания в анамнезе на их употребление. Необходимо помнить, что к жировой дистрофии печени и фиброзу может приводить длительное парентеральное питание.
- Вирусные гепатиты. В анамнезе могут быть указания на желтуху, дискомфорт в животе, тошноту, рвоту, увеличение активности трансаминаз. Клиническая картина может варьировать от минимальных симптомов (при хроническом гепатите С) до фульминантной печёночной недостаточности. Для установления диагноза необходимо проведение серологического исследования на маркёры вирусов.
- Аутоиммунный гепатит. Чаще наблюдается у женщин молодого возраста. Характерна выраженная слабость в сочетании с желтухой. В дебюте заболевания отмечают повышение активности трансаминаз, в последующем — типичные признаки хронического поражения печени: повышение концентрации билирубина, снижение содержания протромбина, повышение МНО. Часто обнаруживают поликлональную гипергаммаглобулинемию. Для установления диагноза необходимо обнаружение антиядерных АТ, АТ к гладкомышечным клеткам, АТ к печёночно-почечным микросомам.
- Первичный билиарный цирроз. Наиболее типичен для женщин в возрасте 40–60 лет. Для ранней стадии характерно бессимптомное течение со случайным выявлением повышенной активности щелочной фосфатазы. Отмечают слабость, кожный зуд и, позднее, желтуху. Активность трансаминаз обычно увеличена незначительно. В 90% случаев можно обнаружить антимитохондриальные АТ.
- Первичный склерозирующий холангит. Чаще возникает у мужчин в возрасте 20–30 лет. Часто диагностируют у бессимптомных пациентов с повышенной активностью ЩФ, особенно у больных с диагностированными воспалительными заболеваниями толстой кишки (обычно с неспецифическим язвенным колитом). Характерны желтуха, зуд, боли в животе, похудание. Активность трансаминаз обычно повышена не более чем в 5 раз. Диагноз устанавливают при эндоскопической холангиографии.
- Неалкогольная жировая болезнь печени. Характерна для людей с ожирением, страдающих сахарным диабетом и имеющих гиперлипидемию, но также может возникать у лиц худощавого телосложения. Единственным изменением биохимических показателей может быть увеличенная активность ГГТ. Важен тщательный сбор алкогольного анамнеза. У некоторых больных прогрессирует до цирроза печени. При УЗИ выявляют признаки жировой инфильтрации печени (стеатоз). Для уточнения диагноза и стадии показано проведение биопсии печени.
- Врождённая патология.
 - ✦ Наследственный гемохроматоз. Клинический дебют характерен для мужчин 35–40 лет. Наблюдают повышенную утомляемость, боли в животе, артралгии, нарушения половой сферы (импотенцию/амеорею), гепатомегалию, гиперпигментацию (типичен «бронзовый» цвет кожных покровов), похудание, спленомегалию. В поздних стадиях заболевания возникают желтуха и асцит. Для установления диагноза необходимо определение мутаций гена *HFE* (C282Y, H63D), насыщения трансферрина и концентрации в крови ферритина. Биопсия печени полезна для окраски на железо при подозрении на гепатоцеллюлярную карциному на фоне гемохроматоза.
 - ✦ Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). Начинается, как правило, в молодом возрасте, симптоматика вариабельна: слабость, потеря аппетита, боли в животе, тремор, нарушения координации, мышечная дистония, психические нарушения. Поражение печени также варьирует от невыраженных изменений до фульминантной печёночной недостаточности. Типично повышение активности трансаминаз, концентрации

билирубина, однако активность ЩФ находится в пределах нормы. Диагноз предполагают при снижении сывороточной концентрации церулоплазмينا и выявлении кольца Кайзера–Флейшера при исследовании роговицы щелевой лампой. Для подтверждения диагноза проводят исследование экскреции меди с суточной мочой и биоптатов печени с определением содержания в них меди.

♦ Недостаточность α_1 -антитрипсина.

- Застой в печени при ХСН. Характерны симптомы ХСН, гепатомегалия, спленомегалия, тяжесть в правом подреберье, повышение активности трансаминаз (незначительное), увеличение концентрации билирубина, иногда повышение МНО и снижение концентрации альбумина. Для подтверждения диагноза проводят ЭхоКГ, доплерографию печени и её сосудов. Длительная ХСН может привести к развитию кардиального фиброза печени.
- Холестаз. Характерны желтуха, повышенная активность ЩФ и трансаминаз. Наиболее часто возникает как побочный эффект ЛС или на фоне сепсиса. Для подтверждения диагноза информативно проведение биопсии.
- Обструктивные нарушения в системе печёночных вен (синдром Бадда–Киари). Типичны гепатомегалия, боли в животе, тошнота и рвота, рефрактерный асцит, желтуха. Для установления диагноза необходимо провести доплерографию выносящих сосудов печени.
- Криптогенный цирроз печени диагностируют при отсутствии клинико-лабораторных признаков других причин цирроза.

Консультации по поводу диагноза

- Офтальмолог: обязательно исследование с применением щелевой лампы для обнаружения кольца Кайзера–Флейшера.
- Кардиолог: при выраженных явлениях застойной ХСН для лечения основного заболевания, приведшего к кардиальному циррозу печени.
- Психиатр: при алкогольной зависимости, а также печёночной энцефалопатии для дифференциального диагноза с психиатрической патологией.
- Медицинский генетик: при предполагаемом наследственном характере заболевания и необходимости генетического консультирования родственников больного первой степени родства.
- Хирург-трансплантолог: для определения возможности и целесообразности трансплантации печени.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- Прекращение или замедление прогрессирования цирроза печени.
- Уменьшение или устранение клинических проявлений и осложнений цирроза печени.
- Повышение качества и продолжительности жизни больных с циррозом печени. Лечение циррозов печени складывается из следующих мероприятий.
- Лечение основного заболевания. Антифибротическая терапия находится на стадии экспериментальной разработки.
- Поддержка оптимального нутритивного статуса.
- Предупреждение развития осложнений: кровотечения из варикозно расширенных вен, асцита, почечной недостаточности, печёночной энцефалопатии, спонтанного бактериального перитонита.
- Лечение развившихся осложнений.

Показания к госпитализации

Стационарному лечению подлежат больные циррозом печени с наличием признаков декомпенсации (классы В и С по Чайлду–Пью). Продолжительность стационарного лечения в зависимости от степени тяжести цирроза составляет 28–56 дней.

Госпитализация показана также в следующих ситуациях.

- При подозрении на кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (смертельно опасное осложнение) — наличие кровавой рвоты или мелены, а также гемодинамические признаки внутреннего кровотечения (см. выше раздел «Анамнез и физикальное обследование»).
- При наличии печёночной энцефалопатии III–IV стадии, а также II стадии при невозможности осуществлять адекватное наблюдение и лечение в амбулаторных условиях.
- При развитии осложнений асцита:
 - ♦ затруднения дыхания, требующих проведения лапароцентеза и наблюдения за больным после удаления асцитической жидкости;
 - ♦ появления выраженного дискомфорта в животе, требующего проведения лапароцентеза и исключения спонтанного бактериального перитонита;
 - ♦ разрывов пупка вследствие чрезмерного внутрибрюшного давления, при которых необходима хирургическая коррекция.
- При развитии на фоне цирроза печени почечной недостаточности (гепаторенального синдрома), диагностируемой в первую очередь при повышении концентрации сывороточного креатинина более 132 мкмоль/л (1,5 мг%) в отсутствие изменений мочевого осадка.

Немедикаментозное лечение

Режим

Ограничение физической активности зависит от тяжести состояния больного. При компенсированном циррозе физические нагрузки средней интенсивности не противопоказаны.

При каждом посещении врача больного необходимо взвешивать и измерять окружность живота — мониторинг нутритивного статуса, а при наличии асцита — увеличения объёма асцитической жидкости.

Диета

Необходимо оценить нутритивный статус пациента: у 35–80% больных с циррозом обнаруживают недостаточное питание с дефицитом поступления белка и калорий.

- Рекомендуемая энергетическая ценность рациона при неосложнённом циррозе печени — 30–40 ккал/кг при количестве белка 1–1,5 г/кг массы тела. Углеводы должны покрывать 70–80% суточной энергетической потребности, жиры — 20–30%. Подобный рацион необходим для предупреждения развития кахексии.
- При осложнённом циррозе в сочетании с недостаточным питанием энергетическую ценность рациона увеличивают до 40–50 ккал/кг при поступлении белка в количестве 1–1,8 г/кг массы тела. Рацион направлен на восстановление нормального нутритивного статуса.
- При развитии асцита ограничивают поступление натрия до 2 г/сут и жидкости.
- При развитии тяжёлой печёночной энцефалопатии ограничивают потребление белка до 20–30 г/сут на короткий срок. После улучшения состояния содержание белка увеличивают каждые 3 дня на 10 г до ежедневного потребления 1 г на 1 кг массы тела.
- Нужно обеспечить поступление достаточного количества витаминов и минералов путём назначения мультивитаминов, принимаемых 1 раз в день. Больным, страдающим алкоголизмом, обязательно дополнительное введение в рацион тиамина (10 мг/сут внутрь) и фолатов (1 мг/сут внутрь). Следует исключить применение больших доз витамина А и потребление продуктов, обогащённых железом.
- Полный отказ от алкоголя при алкогольном циррозе улучшает прогноз. Если у больного, который прекратил употребление алкоголя, не было кровотечения

из варикозно расширенных вен, желтухи или асцита, то цирроз печени не влияет на прогноз.

Лекарственная терапия

Специфическая противовирусная терапия

- Цирроз печени, развившийся вследствие хронического гепатита В, класс А по Чайлд-Пью: интерферон альфа по 9–10 МЕ 3 раза в неделю или пегинтерферон альфа 2а 180 мкг 1 раз в неделю на протяжении 4–6 мес (при плохой переносимости дозу снижают) или ламивудин в дозе 100 мг/сут как минимум в течение года, или энтекавир 0,5 мг/сут (1 мг/сут для ламивудин резистентных штаммов), или телбивудин 600 мг/сут не менее 1 года.
- Цирроз печени, развившийся вследствие хронического гепатита В, класса В или С по Чайлд-Пью: ламивудин в дозе 100 мг/сут в течение года и более, или энтекавир, или телбивудин (см. выше).
- Цирроз печени, развившийся вследствие хронического гепатита С, класс А по Чайлд-Пью: интерферон альфа по 3 МЕ 3 раза в неделю на протяжении 6–12 мес в комбинации с рибавирином по 1000–1200 мг/сут или пегинтерферон альфа-2а 180 мкг 1 раз в неделю, или пегинтерферон альфа-2b 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином. На более выраженных стадиях заболевания противовирусная терапия требует режима постепенного повышения доз противовирусных препаратов.

Симптоматическая терапия

- Для уменьшения выраженности кожного зуда назначают колестирамин в дозе 1–4 г внутрь перед каждым приёмом пищи. В качестве противозудных препаратов второй линии возможно назначение налтрексона, урсодеоэсикхолевой кислоты, дифенгидрамина.
- При бессоннице также возможно назначение дифенгидрамина, а также амитриптилина.

Хирургическое лечение

Профилактика кровотечений. У пациентов с выраженным варикозным расширением вен пищевода и отсутствием кровотечений в анамнезе методом выбора считают эндоскопическое лигирование пищеводных вен. Лигирование расширенных вен показало большую эффективность по сравнению со склеротерапией.

При наличии в анамнезе кровотечений эндоскопическое лигирование проводят каждые 1–2 нед до тех пор, пока при ФЭГДС не будет видно варикозное расширение вен. В последующем ФЭГДС проводят через 3 мес, а затем — каждые 6 мес.

Трансплантация печени. У больных с терминальными стадиями заболеваний печени (класс С по Чайлд-Пью) необходимо решить вопрос о трансплантации печени. В качестве временной меры (до проведения трансплантации печени) для этой группы пациентов можно рассмотреть возможность наложения трансъюглярного внутрипеченочного портосистемного шунта.

Показания к консультации специалистов

- Специалист по нутритивной терапии.
- Психолог — при необходимости существенных изменений в образе жизни пациента в связи с его заболеванием.
- Хирург-трансплантолог — для определения возможности и целесообразности трансплантации печени.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО

После выписки все больные подлежат диспансерному наблюдению в амбулаторных условиях.

- При каждом посещении врача следует оценивать необходимость лабораторно-инструментального обследования для выявления асцита, спонтанного

бактериального перитонита, внутреннего кровотечения, печёночной энцефалопатии, гепаторенального синдрома. Также необходимы оценка соблюдения больным всех врачебных рекомендаций, выявление возможных побочных эффектов лекарственной терапии.

- ФЭГДС проводят с интервалами 3 года, если при первом обследовании варикозные узлы не выявлены, и 1 год, если видны варикозные узлы небольших размеров. После успешного эндоскопического лигирования узлов ФЭГДС повторяют через 3 мес, а в последующем — каждые 6 мес.
- Всех больных с циррозом печени необходимо вакцинировать против вирусных гепатитов А и В (кроме больных с циррозом в исходе ХГВ).
- У всех больных с циррозом печени каждые 6 мес необходимо проводить скрининг на гепатоцеллюлярную карциному с помощью УЗИ печени и определения концентрации в крови α -фетопротеина.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Портальная гипертензия и кровотечения из варикозно расширенных вен

Профилактика. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка сопровождаются высокой летальностью, что диктует необходимость проведения профилактических мероприятий. Сразу после установления диагноза цирроза печени обязательно выполнение фиброэзофагогастроскопии для оценки выраженности варикозного расширения вен.

- При варикозном расширении вен пищевода и желудка для снижения давления в воротной вене и уменьшения частоты кровотечений назначают неселективные β -адреноблокаторы — пропранолол или надолол. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое должна снизиться на 25% от исходного уровня. При наличии в анамнезе кровотечений из варикозно расширенных вен при применении пропранолола или надолола с профилактической целью во время ФЭГДС необходимо контролировать венозное давление в венах пищевода и желудка; оно не должно превышать 12 мм рт.ст.
- При невозможности применять β -адреноблокаторы показано эндоскопическое лигирование варикозных вен пищевода, и только при невозможности проведения такового рассматривают возможность назначения изосорбида мононитрата (20 мг 2 раза в день). Возможна комбинация неселективных β -адреноблокаторов и изосорбида мононитрата.

В случае, если вышеперечисленные методы неэффективны, в качестве альтернативных методов профилактики кровотечения возможно проведение шунтирующих операций или трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного стентирования.

Лечение кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка проводят в условиях отделения реанимации.

- Устанавливают зонд Сэнгстакена–Блэкмура (баллонная тампонада пищевода).
- Катетеризируют центральную вену для введения препаратов крови и растворов. По показаниям проводят переливание свежезамороженной плазмы для устранения дефицита факторов свёртывания, переливание эритроцитарной массы для стабилизации гемодинамики: показатель гематокрита необходимо поддерживать на уровне не менее 30% или не менее исходного.
- Обеспечивают защиту дыхательных путей у больных с массивным кровотечением или при признаках печёночной энцефалопатии.
- Начинают антибиотикотерапию (см. ниже раздел «Инфекционные осложнения»).

Дополнительно проводят фармакотерапию, направленную на снижение давления в системе воротной вены (вазопрессин, нитроглицерин, соматостатин и его аналоги).

Источник кровотечения устанавливают по данным эндоскопии, которую выполняют сразу после завершения реанимационных мероприятий. Во время эндоскопии проводят лечебные мероприятия, направленные на остановку кровотечения. Выполняют эндоскопическое лигирование вен или склеротерапию (что менее предпочтительно) — подробнее см. выше раздел «Хирургическое лечение».

При сохраняющемся кровотечении у больных с невысоким операционным риском (цирроз класса А по Чайлду–Пью) альтернативой служит операция наложения портосистемного шунта или прошивания варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Асцит

Тактика ведения. Показаны мероприятия, направленные на замедление прогрессирования асцитического синдрома. Также необходимо своевременное выявление гипонатриемии и почечной недостаточности.

- Необходимо взвешивание пациента при каждом посещении врача. Также в обязательном порядке измеряют и фиксируют в медицинской документации окружность живота.
- Следует определять сывороточную концентрацию калия, натрия, остаточного азота, креатинина, по меньшей мере ежегодно или при необходимости.
- Ограничение употребления поваренной соли (1–3 г/сут).
- Ограничение употребления жидкости при наличии гипонатриемии (концентрация натрия менее 120 ммоль/л).

Проводят активную диуретическую терапию (спиронолактон или спиронолактон + фуросемид) либо в качестве альтернативной лечебной тактики применяют лапароцентез.

При рефрактерном асците рассматривают возможность хирургических манипуляций: перитонеовенозное шунтирование, трансъюгулярное внутрипечёночное портосистемное шунтирование.

Причины декомпенсации. Необходимо выявить факторы, лежащие в основе декомпенсации цирроза, среди которых можно выделить следующие.

- Несоблюдение диеты: увеличение солевой нагрузки.
- Нарушение дозы и режима приёма ЛС.
- Приём алкоголя.
- Ятрогенные факторы: инфузии солевых растворов и др.
- Желудочно-кишечное кровотечение.
- Развитие печёочно-клеточной карциномы.
- Инфекционные осложнения.
- Тромбоз воротной вены.

Лекарственная терапия. Фармакотерапию проводят под контролем массы тела, окружности живота, периферических отёков, диуреза, признаков печёочной энцефалопатии, лабораторных параметров (концентрация натрия, калия и креатинина крови).

- Применяют спиронолактон в средней дозе 100–200 мг/сут (до 400 мг/сут). При недостаточной эффективности назначают комбинированную схему приёма диуретиков: спиронолактон + фуросемид. Начальная дозировка составляет 100 мг спиронолактона + 40 мг фуросемида. Ежедневное снижение массы тела при положительном диурезе должно составлять не более 500 г при отсутствии периферических отёков и до 800–1000 г при наличии таковых. Максимальная суточная доза препаратов составляет 400 мг спиронолактона + 160 мг фуросемида.
- При низком содержании альбумина крови для повышения онкотического давления проводят инфузии альбумина.

В случае отсутствия эффекта от максимальной дозы диуретиков, а также при развитии выраженных побочных эффектов, препятствующих усилению мочегонной терапии, асцит следует считать рефрактерным.

При почечной недостаточности, возникшей на фоне диуретической терапии, следует отменить мочегонные ЛС и при необходимости провести лапароцентез с удалением большого количества асцитической жидкости (с последующей инфузией раствора альбумина из расчёта 8 г на 1 л эвакуированной жидкости).

Лапароцентез — один из методов лечения рефрактерного асцита; его необходимо сочетать с внутривенной инфузией альбумина. Лапароцентез — временная мера; с целью более длительного контроля над рефрактерным асцитом проводят перитонеовенозное шунтирование или трансъюгулярное внутрипечёночное шунтирование/стентирование (если планируется трансплантация печени).

По данным контролируемых исследований, тактика частого проведения лапароцентезов с удалением большого количества жидкости выступает достойной альтернативой диуретической терапии, поскольку выживаемость и частота осложнений при обоих вариантах ведения одинакова.

- Следует удалять асцитическую жидкость каждые 2 нед или при появлении симптоматики (выраженное напряжение брюшной стенки, затруднение дыхания).
- Если удаляется более 5 л жидкости, то на каждый дополнительный литр удалённой жидкости следует в/в вводить 8 г альбумина. Предотвращает развитие дефицита объёма циркулирующей крови (ОЦК).

Печёночная энцефалопатия

Для успешного лечения печёночной энцефалопатии необходимо в первую очередь устранить провоцирующие факторы и провести коррекцию вызванных ими нарушений.

Причины. К провоцирующим факторам относят следующие:

- ✦ кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода;
- ✦ приём седативных препаратов и транквилизаторов;
- ✦ массивная диуретическая терапия;
- ✦ употребление алкоголя;
- ✦ инфекционные осложнения;
- ✦ операции наложения портокавального анастомоза;
- ✦ избыточное употребление животных белков;
- ✦ хирургические вмешательства по поводу других заболеваний;
- ✦ лапароцентез с удалением большого количества асцитической жидкости без дополнительного введения альбумина.

Профилактика. Мероприятия, направленные на предупреждение печёночной энцефалопатии, следующие.

- Первичная (при отсутствии кровотечений в анамнезе) и вторичная (при их наличии в анамнезе) профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (см. выше раздел «Портальная гипертензия и кровотечения из варикозно расширенных вен»).
- При развившемся кровотечении для предупреждения спонтанного бактериального перитонита и сепсиса показано назначение антибиотиков.
- Профилактика спонтанного бактериального перитонита.
- Профилактика запора, предпочтительно с помощью назначения небольших доз лактулозы. Их необходимо подбирать таким образом, чтобы добиться стула мягкой консистенции 2–3 раза в день. Обычно доза составляет от 30 до 120 мл/сут.
- Исключение седативных ЛС и наркотических анальгетиков.

- Предупреждение нарушений функций печени и электролитных нарушений: почечной недостаточности, метаболического ацидоза, гипокалиемии, дегидратации, чрезмерного диуретического эффекта.

Диета. В начальных стадиях печёночной энцефалопатии (стадии I–II) рекомендуют уменьшить содержание белка в ежедневном рационе до 40–60 г/сут, при стадиях III–IV — до 20 г/сут. 75% суточной энергетической потребности должно обеспечиваться за счёт углеводов, 25% — за счёт жиров. При улучшении состояния больного содержание белка в диете увеличивают до обычных величин.

Медикаментозная терапия направлена на уменьшение гипераммониемии.

- С целью уменьшения образования токсинов, в том числе и аммиака в толстой кишке, применяют антибактериальные препараты: метронидазол (всасывается, 250 мг внутрь 4 раза в день, через 3–4 дня — 2 раза в день), ванкомицин (невсасывающийся антибиотик, 250 мг внутрь 3 раза в день), ципрофлоксацин.
- Назначают препараты, усиливающие обезвреживание аммиака: орнитин-аспартат в/в в дозе 20–40 г/сут и/или перорально в дозе 18 г/сут.
- Применяют лактулозу перорально и/или в виде клизм.
- Для уменьшения тормозных процессов в ЦНС назначают антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил.

Инфекционные осложнения

Инфекционные осложнения (в первую очередь спонтанный бактериальный перитонит) при асците наблюдаются часто, в связи с чем возникает необходимость их профилактики. Признаками присоединения инфекции могут быть повышение температуры тела и боли в животе. Для профилактики бактериальной инфекции госпитализированным больным с асцитом показано назначение антибиотиков в следующих случаях:

- ♦ концентрация белка в асцитической жидкости менее 1 г%;
- ♦ кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (инфекционные осложнения развиваются у 20% пациентов в течение 2 сут после возникновения кровотечения; в течение 1 нед пребывания в стационаре частота бактериальных осложнений увеличивается до 53%);
- ♦ наличие в анамнезе спонтанно возникшего бактериального перитонита.

Применяют норфлоксацин в дозе 400 мг/сут, триметоприм-сульфаметоксазол (160 мг/800 мг ежедневно в течение 5 дней в неделю), ципрофлоксацин (750 мг 1 раз в неделю).

При высокой вероятности инфекционных осложнений на фоне желудочно-кишечного кровотечения назначают следующую схему: ципрофлоксацин (400 мг/сут) + амоксициллин + клавулановая кислота (3 г/сут в/в, затем перорально в течение 3 дней после остановки кровотечения).

Для лечения спонтанного бактериального перитонита используют цефотаксим (2 г 3 раза в сутки в/в в течение 7 дней), альтернативный антибиотик амоксициллин + клавулановая кислота (1,2 г в/в каждые 6 ч в течение 14 дней).

Необходимо рассмотреть целесообразность длительного применения антибиотиков в амбулаторных условиях для профилактики рецидивирующего подострого бактериального перитонита.

Гепаторенальный синдром

Гепаторенальный синдром диагностируют при повышении концентрации сывороточного креатинина более 132 мкмоль/л (1,5 мг%) и снижении суточного диуреза. Для установления диагноза гепаторенального синдрома необходимо исследовать мочевой осадок, в котором не должно быть никаких изменений. Необходима своевременная профилактика.

- При каждом посещении врача следует оценивать соблюдение больным режима приёма всех предписанных ЛС.

- Необходимо избегать назначения нефротоксичных ЛС, например аминогликозидов и НПВП. Также нефротоксическое воздействие могут оказывать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β -лактамы, антибиотики, сульфаниламиды, рифампицин, диуретики.

ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНОГО

- Обязательно полное исключение алкоголя и прекращение курения (выступающего самостоятельным фактором риска развития фиброза печени при гепатите С).
- Подробные рекомендации по диете см. выше раздел «Немедикаментозное лечение. Диета».
- Следует обучить больного самостоятельно выявлять признаки побочных эффектов принимаемых ЛС.
- Пациента необходимо предупредить о признаках возможных осложнений, к которым относят:
 - ✦ отёки и увеличение живота;
 - ✦ боли в животе;
 - ✦ нарушения сознания;
 - ✦ рвоту кровью;
 - ✦ дёгтеобразный стул или появление в каловых массах крови;
 - ✦ уменьшение диуреза;
 - ✦ потерю массы тела.
- Больному с асцитом необходимо ежедневно измерять массу тела, также желательно измерять количество суточной мочи.

ПРОГНОЗ

Пяти- и 10-летняя выживаемость представлена в табл. 19-8 (данные Американской коллегии терапевтов).

Таблица 19-8. 5- и 10-летняя выживаемость при циррозе печени в зависимости от этиологии

Этиология цирроза	5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %
Алкоголь	23	7
Криптогенный цирроз	33	20
Гепатит С	38	24
Гепатит В	48	20
Гемохроматоз	41	22
Аутоиммунная патология	46	23
Первичный билиарный цирроз	56	39

АБСЦЕССЫ ПЕЧЕНИ

код по МКБ-10

K75.0 Абсцессы печени в зависимости от этиологии делят на бактериальные и паразитарные (обусловленные амёбной, аскаридной или эхинококковой инвазией).

Бактериальный абсцесс печени

эпидемиология

Бактериальный абсцесс печени — достаточно редкая патология. Ранее абсцессы печени, развивавшиеся в результате перитонита, чаще описывали у детей. В настоящее время увеличивается число сообщений о развитии гнойных абсцессов печени

у людей среднего и пожилого возраста. Различий заболеваемости в зависимости от географической зоны, расовой принадлежности и пола не установлено.

Предрасполагающие факторы развития абсцесса печени:

- ♦ злокачественные опухоли;
- ♦ полостные операции или эндоскопические манипуляции;
- ♦ сахарный диабет;
- ♦ болезнь Крона;
- ♦ дивертикулит;
- ♦ травмы.

ЭТИОЛОГИЯ

Наиболее частый возбудитель — *Escherichia coli*. Среди возможных возбудителей высока доля микроаэрофилов, в частности *Streptococcus milleri* (для идентификации необходима специальная методика). Анаэробные микроорганизмы вызывают от одной трети до половины всех абсцессов, может встречаться смешанная флора. Редкие возбудители — *Salmonella*, *Haemophilus* и *Yersinia spp.* Туберкулёзная и актиномикозная инфекции могут вызвать абсцесс печени у пациентов с иммунодефицитами (СПИД, медикаментозная иммуносупрессия).

ПАТОГЕНЕЗ

Инфицирование печени чаще всего происходит гематогенным путём, посредством переноса инфекционного агента по сосудам воротной вены из воспалительных очагов брюшной полости (перитонит, дивертикулит и т.д.). Абсцесс может иметь холангиогенное происхождение при распространении восходящей инфекции во внутрипечёночные и жёлчные протоки при гнойных холангитах. Возможно также развитие абсцесса при септическом состоянии, когда инфекция попадает в печень непосредственно из большого круга кровообращения через печёночную артерию.

Отдельную группу составляют абсцессы печени, развивающиеся вследствие инфицирования уже существующих патологических образований: эхинококковых кист, непаразитарных кист, распадающихся опухолей, инородных тел, гемангиом.

Разнообразие нозологических форм нагноительных заболеваний печени, которые отличаются друг от друга этиологией и клиническими проявлениями, служит основанием для дифференцированного подхода к их лечению.

Абсцесс содержит полиморфно-ядерные нейтрофилы и детрит из гепатоцитов. Он ограничен фиброзной капсулой, рядом с которой находятся гепатоциты в стадии жировой дистрофии. Абсцессы могут быть одиночными или множественными. Гематогенная диссеминация чаще приводит к развитию множественных абсцессов от 1 до 10 см в диаметре. Они могут сливаться с образованием полостей неправильной формы, содержащих перегородки из некротизированных тканей. Наиболее часто в патологический процесс вовлекается правая доля печени.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические симптомы абсцесса печени представлены в табл. 19-9.

Несвоевременная постановка диагноза может привести к позднему обнаружению осложнений и смерти больного.

Наиболее частые осложнения абсцесса печени:

- ♦ сепсис;
- ♦ метастатические абсцессы;
- ♦ септический шок;
- ♦ респираторный дистресс-синдром взрослых;
- ♦ почечная недостаточность;
- ♦ прорыв абсцесса.

Таблица 19-9. Клинические симптомы гнойного абсцесса печени: ретроспективный анализ симптомов у 142 пациентов с гнойным абсцессом печени

Симптом	Частота встречаемости, %
Лихорадка	79
Озноб	60
Боль в животе	55
Тошнота	37
Рвота	30
Потеря массы тела	28
Плевральная боль	21
Кашель или одышка	21
Диарея	20
Вздутие живота	5

ДИАГНОЗ

Физикальное обследование

При физикальном обследовании выявляют лихорадку, умеренную гепатомегалию, желтуху (в 33% случаев), пальцы в виде «барабанных палочек» (редко).

В исследовании, проведенном Seeto и Rockey, установлена «классическая триада» заболевания — лихорадка, желтуха и умеренная гепатомегалия (обнаруживают менее чем у 10% пациентов).

Лабораторные исследования

Лабораторные данные представлены в табл. 19-10.

Таблица 19-10. Лабораторные признаки гнойного абсцесса

Лабораторные признаки	Частота встречаемости, %
Анемия	50
Лейкоцитоз	75
Увеличение СОЭ	100
Увеличение билирубина	Обычно
Увеличение щелочной фосфатазы	Обычно
Увеличение сывороточных трансаминаз	Обычно
Увеличение протромбинового времени	Обычно
Снижение уровня альбумина	Плохой прогностический признак

Необходимо проводить микробиологическое исследование. Посевы крови нужно брать до начала антибиотикотерапии (положительные результаты посева крови получают в 50–100% случаев). При наличии множества этиологических факторов не все возбудители могут быть высеяны из крови. Высокой информативностью обладает бактериологическое исследование содержимого абсцесса.

Инструментальные исследования

При рентгенологическом исследовании патологические изменения обнаруживают в 50% случаев: приподнятость правого купола диафрагмы, нечеткость правого реберно-диафрагмального угла, ателектаз легкого. Если возбудители

абсцесса — газообразующие микроорганизмы, то ниже диафрагмы могут быть замечены уровни жидкости и газа.

С помощью УЗИ печени выявляют очаг округлой, овальной или эллипсовидной формы с неровными краями и гипозохогенной неоднородной структурой.

При проведении КТ печени обнаруживают до 94% очагов поражения. Усиления изображения добиваются с помощью применения контрастного вещества.

МРТ — более чувствительный метод, чем КТ. Он даёт возможность визуализации меньших по размеру очагов. Повреждения имеют низкую интенсивность сигнала при использовании режима T1 и очень высокую в режиме T2. В качестве контраста используют гадобутол.

Проводят также радиоизотопное исследование. При этом используют свойство галлия накапливаться в абсцессах в большом количестве.

Пример формулировки диагноза

Бактериальный (*Streptococcus milleri*) абсцесс правой доли печени.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение

Антибактериальная терапия основана на применении препаратов, эффективных против грамотрицательных, анаэробных микроорганизмов и микроаэрофилов. Лечение начинают с внутривенного введения антибиотиков; возможен переход на их таблетированную форму определяют по эффективности лечения. Рекомендваемая общая продолжительность курса антибактериальной терапии — 2–3 нед.

У некоторых пациентов можно ограничиться только медикаментозным лечением.

Хирургическое лечение

При решении вопроса о проведении хирургического вмешательства необходим гибкий подход. Такое лечение показано больным, недостаточно быстро отвечающим на консервативное лечение.

В прошлом хирургическое лечение включало открытую обработку и дренирование абсцесса в комбинации с применением антибиотиков широкого спектра. Современные исследования показали сопоставимые результаты при транскутанном дренировании, аспирации содержимого и санации полости абсцесса в комбинации с антибиотиками.

Осложнения при наложении дренажа:

- ✧ кровотечение;
- ✧ перфорация внутренних органов;
- ✧ присоединение инфекции;
- ✧ выпадение катетера.

ПРОГНОЗ

Без лечения гнойные абсцессы печени заканчиваются летальным исходом практически в 100% случаев. При лечении летальность зависит от вирулентности возбудителя и наличия сопутствующей патологии и составляет 10–30%.

Амёбный абсцесс печени

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Амёбный абсцесс печени — гнойное ограниченное воспаление ткани печени, вызванное *Entamoeba histolytica*.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Носителями *E. histolytica* являются около 420 млн человек. Амёбиаз — причина 40 000 смертей в год.

Распространённость инфекции варьирует от 1% в промышленно развитых странах до 50–80% в некоторых тропических областях. Эндемическими зонами являются тёплые и жаркие климатические районы Азии, Африки и Южной Америки. По данным одного из исследований в Гамбии, инфицированность населения составляет 100%. В эндемических районах амёбные абсцессы печени обуславливают 80–90% всех нагноительных заболеваний печени. На территории бывшего Советского Союза паразитарные абсцессы наблюдают, главным образом, в республиках Закавказья и Средней Азии. Единичные случаи возникновения данного заболевания в странах с умеренным и холодным климатом обычно связаны с лицами, ранее побывавшими в южных районах.

Резервуаром паразита служит человек. Механизм передачи — фекально-оральный.

К факторам риска заражения относят плохую обработку пищи, контакт продуктов питания с пылью, несоблюдение гигиенических правил питания, употребление недоброкачественной воды, использование человеческих испражнений в качестве удобрения.

Высокий риск заражения установлен в следующих группах:

- ♦ лица с низким социально-экономическим статусом в эндемичных районах;
- ♦ эмигранты из эндемичных областей;
- ♦ изолированные коллективы, например стационарные больные в психиатрических больницах;
- ♦ гомосексуалисты;
- ♦ путешественники.

ЭТИОЛОГИЯ

Амёбный абсцесс печени развивается в результате инвазии *Entamoeba histolytica*. Инфекционная форма — циста (12 мкм в диаметре), её развитие проходит в тонкой кишке. Трофозоит (10–60 мкм) может спускаться в толстую кишку и вызывать воспаление — острую дизентерию. В печень амёба попадает через систему воротной вены.

Во внешней среде циста способна существовать до 15 дней, в то время как трофозоит погибает в течение нескольких минут.

Существуют патогенные и непатогенные формы. Непатогенная форма — *E. dispar*. Патогенный штамм может быть дифференцирован от непатогенного на основании ферментного анализа (22 вида изоферментов выделено электрофоретическим путём) и исследования РНК и ДНК.

ПАТОГЕНЕЗ

После проникновения в печень *E. histolytica* лизирует её ткань с помощью протеолитических ферментов, содержащихся в цитоплазматических вакуолях возбудителя. Часть амёб погибает, вокруг остальных возникают фокусы воспалительной инфильтрации и жировая дегенерация печёночных клеток. Ранее эту стадию называли диффузным амёбным гепатитом. В дальнейшем происходит некроз указанных очагов, которые затем сливаются в один или чаще в несколько крупных абсцессов. Они локализуются в правой доле в 4–5 раз чаще, чем в левой, что можно объяснить более прямым углом отхождения и большим диаметром праводолевой ветви воротной вены. Более чем в 80% случаев абсцессы печени расположены поверхностно, преимущественно вблизи её верхнего полюса. Последнее связано с присасывающим действием дыхательных движений диафрагмы, что приводит к устремлению тока крови в печёночных сосудах вверх.

Первоначально организм хозяина реагирует на внедрение паразита миграцией нейтрофилов в очаг поражения, но амёба способна разрушать нейтрофилы и таким образом вызывать освобождение их ферментов, ускоряющих процесс разрушения ткани. Абсцесс состоит из клеточного детрита. Амёбные трофозоиты находятся на периферии повреждения и в дальнейшем могут активизироваться.

Факторы, способствующие развитию болезни:

- ✦ возраст (дети болеют чаще, чем взрослые);
- ✦ беременность;
- ✦ неправильное питание;
- ✦ алкоголизм;
- ✦ приём глюкокортикоидов;
- ✦ опухоли.

ВИЧ-инфекция не способствует увеличению заболеваемости и тяжести болезни.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Амёбная инфекция может протекать бессимптомно, иметь клинику дизентерии, печёночного амёбного абсцесса или других проявлений.

Симптомы амёбного поражения печени разнообразны. Среди них нельзя выделить ни одного патогномоничного, что крайне затрудняет диагностику болезни, особенно на начальных стадиях. Частота не распознанных случаев амёбного абсцесса печени в медицинских учреждениях общего профиля достигает 50–60%.

Разнообразные клинические проявления абсцесса печени можно объединить в три группы.

- Симптомы гнойной интоксикации. Внезапное начало, фебрильная лихорадка гектического характера, озноб с проливным потом, тошнота, анорексия, общая слабость.
- Симптомы, указывающие на поражение печени. Местные: боль и симптомы мышечной защиты в правом подреберье, увеличенная, болезненная при пальпации печень. Общие: субиктеричность склер (в начале заболевания у 50% больных).
- Симптомы нарушения функции смежных органов: сухой кашель, боль в грудной клетке, положительный френрикус-симптом, боль в плече, икота.

ДИАГНОЗ

Анамнез

Амёбный абсцесс печени сочетается с амёбным колитом только в 10% случаев. В 20% случаев в анамнезе имеются указания на диарею или дизентерию. Паразит может быть выделен из кала в 50% случаев.

Важную роль играет эпиданамнез (социально-экономический и демографический):

- ✦ миграция из эндемической области или проживание в ней;
- ✦ посещение эндемической области;
- ✦ мужчины болеют чаще, чем женщины;
- ✦ лица молодого возраста болеют чаще детей и пожилых лиц.

Физикальное обследование

Общие симптомы: восковой цвет кожных покровов, тяжёлое общее состояние пациента, лихорадка, кахексия.

Признаки поражения органов брюшной полости: желтуха; увеличенная, чувствительная при пальпации печень, перитонеальные симптомы, асцит.

Признаки поражения органов грудной клетки: шум трения плевры, перикарда.

Лабораторные исследования

Изменения основных лабораторных показателей отражены в табл. 19-11.

Таблица 19-11. Лабораторные признаки амёбного абсцесса печени

Лабораторный показатель	Частота встречаемости, %
Лейкоцитоз	80
Анемия	50
Увеличение щелочной фосфатазы	80
Увеличение СОЭ	Часто
Протеинурия	Часто
Увеличение билирубина	Часто
Увеличение сывороточных трансаминаз	Плохой прогностический признак

Серологические тесты подтверждают диагноз распространённой инфекции. Стандартные методы включают реакцию непрямой гемагглютинации (чувствительность 90–100%). Комбинация иммунофлюоресцентного анализа с реакцией преципитации с ацетатом целлюлозы обладает 100% чувствительностью.

Эти исследования чувствительны при всех формах распространённой амёбной инфекции, включая дизентерию. Положительные результаты иммунофлюоресцентного анализа могут сохраняться в течение 6 мес и более после окончания лечения, а гемагглютининовые титры могут быть повышенными в течение 2 и более лет. Результаты реакции преципитации могут быть отрицательными в течение недели после начала лечения, поэтому комбинированное использование тестов необходимо для точной постановки диагноза. Разработан тест латекс-агглютинации, который может быть использован как скрининговый метод при распространённых формах болезни.

Аспирацию содержимого абсцесса проводят только в случае неясного диагноза или для предотвращения прорыва абсцесса. Содержимое абсцесса может быть окрашено по-разному: от жёлтого до тёмно-коричневого; не имеет запаха. Гной состоит, в основном, из клеточного детрита. В стенках абсцесса обнаруживают большое количество амёб.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки позволяет выявить высокое стояние правого купола диафрагмы, нечёткость правого рёберно-диафрагмального угла и ателектаз лёгкого.

При УЗИ органов брюшной полости обнаруживают округлое или овальное очаговое гипоэхогенное образование в печени (иногда множественные), которое чаще всего располагается подкапсульно с неоднородным содержимым на фоне нормальной ткани печени, а также снижение отражения ультразвуковой волны, что даёт резкий переход изображения от абсцесса к нормальной ткани печени.

С помощью КТ обнаруживают чёткие очаги повреждения округлой или овальной формы, обычно одиночные (иногда множественные) с низкой плотностью по сравнению с окружающей тканью печени. Внутренняя структура образования неоднородная.

При проведении МРТ абсцесс даёт сигнал низкой интенсивности в T1-взвешенном режиме и сигнал высокой интенсивности в T2-взвешенном режиме.

При проведении радиоизотопного сканирования выявляют дефект наполнения. В настоящее время это исследование проводят редко в связи с появлением альтернативных методов.

Осложнения амёбного абсцесса печени

Прорыв абсцесса в грудную клетку с развитием гепатобронхиального свища (может выделяться гнойная мокрота), абсцесса лёгкого, амёбной эмпиемы плевры.

Прорыв абсцесса в перикард с развитием сердечной недостаточности, перикардита, тампонады сердца (часто с фатальным исходом); возможно развитие констриктивного перикардита.

Прорыв абсцесса в брюшную полость с развитием перитонита, асцита.

Присоединение вторичных инфекций (обычно ятрогенно — при аспирации содержимого абсцесса).

Другие осложнения (редко):

- ♦ фульминантная печёночная недостаточность;
- ♦ гемобилия;
- ♦ обструкция нижней полой вены;
- ♦ синдром Бадда-Киари;
- ♦ гематогенное распространение с развитием абсцессов мозга.

Факторы, предрасполагающие к развитию осложнений: возраст старше 40 лет, употребление глюкокортикоидов, множественные абсцессы, размер абсцесса более 10 см в диаметре.

У пациентов, предрасположенных к развитию системных осложнений, наблюдают очень высокие уровни СОЭ и С-реактивного белка.

Пример формулировки диагноза

Амёбный абсцесс IV–V сегментов печени.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение

Обычно проводят только консервативное лечение по одной из следующих схем.

- Метронидазол по 750 мг/сут в течение 5–10 дней (детям 35–50 мг/кг в сутки в течение 5 дней). Дозу делят на 3 приёма.
- Тинидазол по 2 г/сут в течение 3 дней (детям 50–60 мг/кг в сутки в течение 5 дней).
- Хлорохин по 1 г — начальная доза в течение 1–2 дней, затем по 500 мг/сут в течение 20 дней (детям 10 мг/кг в сутки).
- Фуората дилоксанид® по 500 мг/сут в течение 10 дней (детям 20 мг/кг в сутки). Дозу делят на 3 приёма.
- Йодохинол® по 650 мг/сут в течение 20 дней (детям 30–40 мг/кг в сутки, максимальная доза 2 г/сут). Дозу делят на 3 приёма.
- Сульфат паромомицина® 25–35 мг/кг в сутки в течение 5–10 дней (детям 25–35 мг/кг в сутки). Дозу делят на 3 приёма.

Пациентам с подозрением на амёбный абсцесс необходимо начать лечение этими препаратами до получения результата серологического анализа. Быстрый ответ на лечение подтверждает снижение температуры в течение 48–72 ч. Тяжёлые больные и пациенты, не ответившие на начальный курс лечения, нуждаются в проведении тонкоигльной аспирации под контролем УЗИ или КТ для исключения абсцесса другой этиологии. При развитии осложнений, например, прорыве абсцесса, часто применяют чрескожный дренаж. Хирургическое дренирование используют редко.

ПРОГНОЗ

Амёбный абсцесс печени хорошо поддаётся лечению. В неосложнённых случаях летальность составляет менее 1%. Задержка постановки диагноза часто приводит к прорыву абсцесса. Это является причиной высокой летальности: 20% при прорыве абсцесса в грудную клетку или брюшную полость, 32–100% при прорыве в перикард.

КИСТЫ ПЕЧЕНИ

КОД ПО МКБ-10

K76.8

КЛАССИФИКАЦИЯ

Наследственные:

- Врождённая поликистозная болезнь.

- ♦ Поликистозная болезнь у детей — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся формированием кист в печени и почках. Гепатомегалия проявляется часто с рождения. Обычно причиной уменьшения продолжительности жизни является повреждение почек.

- ♦ Поликистозная болезнь у взрослых — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющееся, в основном, поликистозом почек в сочетании с кистами печени у 33% больных.

- Кисты общего жёлчного протока. Множество болезней сопровождается кистозным расширением билиарного дерева. Болезнь Кароли — одно из состояний, при котором встречается необструктивное расширение внутрипечёночных жёлчных протоков.

Приобретённые:

- Доброкачественные опухоли, например гамартомы.
- Простые кисты.
- Паразитарные кисты (самая частая причина — эхинококкоз).

ЭХИНОКОККОЗ ПЕЧЕНИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эхинококкоз — хроническое и потенциально опасное для жизни паразитарное заболевание, вызываемое личиночной стадией ленточного гельминта группы цестодов *Echinococcus granulosus*, которое часто является причиной болевого синдрома в животе и повреждения печени.

Эхинококковая болезнь была известна в далёкой древности. Ещё до нашей эры Гиппократ описал эхинококкоз печени под названием «наполненная водой печень». Этиология заболевания долго была неизвестна. В 1855 г. Р. Вирхов первым пришёл к выводу о паразитарной природе заболевания. В России первое сообщение об альвеолярном эхинококкозе было сделано врачом Обуховской больницы Р.К. Альбрехтом в 1882 г.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эхинококкоз встречается во всём мире. Масштабы заболеваемости до конца не определены. В сельской местности эта патология является серьёзной проблемой здравоохранения, особенно в регионах, специализирующихся на выращивании овец: странах Средиземноморья, Северной Кении (пустыня Туркана), Южной Америке, Уэльсе, Новой Зеландии.

ЭТИОЛОГИЯ

Поликистозное поражение печени вызывает *Echinococcus granulosus*. Длина паразита 3–6 мм. Окончательным хозяином обычно является собака, которая заражается при поедании внутренностей овец, заражённых эхинококком.

Сколексы, попадая в тонкую кишку собаки, развиваются там до зрелого паразита. Каждый червь производит до 500 новых особей в тонкой кишке хозяина. Заражённая собака с калом выделяет яйца эхинококка, которые способны сохранять жизнеспособность во внешней среде в течение нескольких недель.

Яйца эхинококка попадают в организм человека через загрязнённые продукты и с шерстью собак, в тонкой кишке освобождаются от оболочки и превращаются в онкосферы (зародыши, снабжённые шестью крючьями). В дальнейшем онкосферы поступают по системе воротной вены в печень и затем в системную циркуляцию.

Онкосферы приводят к образованию кист, чаще всего в печени (50–70%). Кисты также могут формироваться в любом органе. Киста состоит из наружного и герминативного слоя, из которого формируются дочерние формы, содержащие сколексы.

ПАТОГЕНЕЗ

Попадание онкосферы через порталный кровоток в печень в 50–70% случаев приводит к развитию эхинококкоза печени. Другими локализациями поражения являются лёгкие (20–30%), кости (менее 10%), мозг, сердце.

Кисты увеличиваются в размерах медленно, вызывая повреждение ткани напрямую или посредством ухудшения местного кровотока. Реакция со стороны организма хозяина, направленная на ограничение повреждения, приводит к формированию вокруг герминативного центра капсулы, которая со временем может кальцифицироваться.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические симптомы заболевания представлены в табл. 19-12.

Таблица 19-12. Клинические симптомы эхинококкоза печени (по результатам исследования 126 больных в Иране)

Симптом	Частота встречаемости, %
Боль в правом подреберье	74
Чувство переполнения в правом подреберье	52
Оба вышеупомянутых симптома	34
Лихорадка	26
Желтуха	26
Анорексия	10
Потеря массы тела	8
Рвота	7
Кожный зуд	5

Примечание: длительность симптома более 12 мес отмечена в 39% случаев.

В большинстве случаев эхинококкоз печени протекает бессимптомно. Кисты часто манифестируют через десятки лет после инфицирования вследствие их медленного роста. Симптомы заболевания малоспецифичны и появляются в результате сдавления соседних органов. Первые симптомы заболевания могут появиться из-за разрыва и утечки содержимого кисты. Присоединение вторичной инфекции приводит к нагноению кисты.

ДИАГНОЗ

Физикальное обследование

При физикальном обследовании выявляют мягкотканное образование в правом подреберье, асимметрию грудной клетки, лихорадку, желтуху (редко).

Лабораторные исследования

Увеличивается уровень щёлочной фосфатазы и билирубина. Повышение количества эозинофилов крови более 7% обычно указывает на подтекание или разрыв кисты.

Проводят также серологическое исследование. Иммуноферментный анализ и неспецифический иммуносорбентный анализ имеют чувствительность 75–94%. Их специфичность невысока, что требует проведения подтверждающих тестов — молекулярного биологического или иммуноблоттинга. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет поставить диагноз и дифференцировать разновидности возбудителя.

Инструментальные исследования

При рентгенологическом исследовании определяются высокое стояние правого купола диафрагмы, наличие кист в лёгком и кальцифицированные кисты ниже уровня диафрагмы (кисты печени).

При проведении УЗИ печени выявляют признаки эхинококковой кисты:

- ♦ наличие образования округлой формы;
- ♦ внутренние перегородки и дочерние кисты;
- ♦ расщепление мембраны герминативного центра — симптом «водной лилии»;
- ♦ спавшиеся кисты;
- ♦ кальцификация стенок кисты;
- ♦ «эхинококковый песок».

Кисты могут быть анэхогенными.

При проведении КТ печени отчётливо виден герминативный слой, легко визуализируются дочерние кисты. Можно идентифицировать внепечёночную локализацию болезни. Повреждения дают малое затухание: 3–30 Hounsfield единиц.

При проведении МРТ печени киста определяется в виде очага низкой интенсивности с ободком толщиной 4–5 мм, лучше видна в режиме T2. Имеется негетерогенный центр повреждения. Повреждение даёт сигнал низкой интенсивности в режиме T1 и сигнал высокой интенсивности в режиме T2.

Дифференциальная диагностика

Сравнительная характеристика амёбного абсцесса, бактериального абсцесса и эхинококковой кисты печени представлена в табл. 19-13.

Таблица 19-13. Сравнительная характеристика амёбного абсцесса, гнойного абсцесса и эхинококковой кисты печени

Параметры	Амёбный абсцесс	Гнойный абсцесс	Эхинококковая киста
Возраст	Любой (обычно молодой)	Любой (обычно старший)	Любой (обычно старший)
Пол	Мужчины > женщины	Мужчины = женщины	Мужчины = женщины
Эпидемиологические особенности	Место жительства или путешествие в эндемические области, низкий социальный статус, отсутствие гигиены	Нет (иногда имеется связь с инвазией гельминтами)	Место жительства в эндемической области, на фермах, где выращивают скот
Сопутствующие болезни	Редко	Хирургические вмешательства, болезни желчевыводящих путей, дивертикулит	Редко
Желтуха	Редко	Обычно	Редко
Множественные абсцессы (кисты)	Редко	Обычно	Перегородки и дочерние кисты
Печёночные тесты	Незначительно изменены	Значительно изменены	Незначительно изменены
Серологические тесты на амёбиаз	Положительные	Отрицательные	Отрицательные
Серологические пробы на эхинококкоз	Отрицательные	Отрицательные	Положительные

Посев крови	Отрицательный (положительный указывает на суперинфекцию)	Часто положительный	Отрицательный (положительный указывает на суперинфекцию)
Содержимое абсцесса	Густая жидкость без запаха, жёлто-коричневого цвета	Гной жёлтого цвета с неприятным запахом	Аспирация нежелательна. Водянистая жидкость
Эффективность терапии	Всегда	Часто	Обычно в комбинации с хирургическим лечением
Хирургическое вмешательство	Очень редко	Иногда	Обычно

Осложнения

Подтекание или разрыв кисты (иногда развивается ятрогенно из-за аспирации из недиagnostированной кисты), приводящие к:

- ♦ аллергической реакции, включая анафилаксию (может иметь фатальные последствия);
- ♦ диссеминации эхинококка;
- ♦ холангиту при прорыве кисты в билиарное дерево;
- ♦ гемофтизу и присоединению вторичной инфекции при прорыве кисты в бронх.

Присоединение вторичной инфекции трансформирует кисту в абсцесс.

Пример формулировки диагноза

Эхинококковая киста правой доли печени.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение

Направлено на уменьшение риска диссеминации. Применяют следующие схемы.

- Альбендазол в дозе 10–14 мг/кг в сутки в течение 3 мес — начальный курс (лечение может быть продолжено до года).
- Мебендазол в дозе 30–70 мг/кг в сутки в течение 3 мес (доза может быть увеличена до 200 мг/кг в сутки). Этот препарат оказывает действие на герминативный слой эхинококка.
- Празиквантел в дозе 40 мг/кг в сутки в течение 14 дней. Используют в качестве противосколичидного препарат и в предоперационном периоде.

Хирургическое лечение

Остаётся основным методом лечения. До недавнего времени стандартное хирургическое вмешательство включало радикальную перикистэктомию с эвакуацией или без неё содержимого кисты и местной инстилляцией сколичидных препаратов. Однако всё шире и с лучшими результатами применяют аспирацию содержимого кисты под контролем УЗИ и КТ с последующей инстилляцией сколичидных препаратов:

- ♦ 0,5% серебра нитрата;
- ♦ 15–20% гипертонического раствора натрия хлорида;
- ♦ 80% раствора этанола;
- ♦ 0,5% раствора формалина.

При хирургических вмешательствах часто развиваются осложнения (до 57%, по данным исследования Н. Ayles): диссеминация эхинококка, присоединение вторичной инфекции, формирование свища и осложнения в результате внедрения сколексов в билиарное дерево (синдром, подобный склерозирующему холангиту).

Попадание в эхинококковую кисту вторичной инфекции часто приводит к летальному исходу и требует лечения, аналогичного таковому при бактериальных абсцессах печени. Аспирация из инфицированной кисты сопряжена с высоким риском развития осложнений.

ПРОГНОЗ

Эхинококковая киста может оставаться бессимптомной в течение всей жизни. Разрыв кисты или присоединение вторичной инфекции сопряжены с высокой летальностью.

ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

СИНОНИМЫ

Гранулематозный гепатит, саркоидоз печени.

КОД ПО МКБ-10

K75.3 Гранулематозный гепатит.

D86.8 Саркоидоз печени.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гранулёма — очаг продуктивного, продуктивно-экссудативного или альтеративно-экссудативного воспаления, отграниченный клетками макрофагального ряда, претерпевшими трансформацию в антиген-презентирующие клетки.

Гранулематозное поражение — один из примеров реакции гиперчувствительности замедленного типа. Процесс трансформации макрофагов и образования гранулём регулируют Т-хелперы 1 типа (Th1) и цитокины.

Термин «гранулёма» часто используют для обозначения поражений печени различной природы, которые весьма условно можно отнести к истинным гранулёмам: попадание инородных тел в печень, скопление макрофагов в очаге ожога или в месте инъекции минерального масла. В таких случаях корректнее использовать термин «микрогранулёма», которым описывают небольшие по объёму скопления клеток макрофагального ряда вокруг очага поражения. Эти скопления могут быть как истинными гранулёмами, так и проявлением фагоцитарного ответа на попавший в организм антиген. Для обозначения гранулематозного поражения в литературе можно встретить ещё два термина: «эпителиоидно-клеточные гранулёмы» и «саркоидные гранулёмы».

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Саркоидозу подвержены люди среднего возраста (20–50 лет). Чаще болеют представители негроидной расы. Саркоидоз у женщин чаще сопровождается развитием узловой эритемы и лимфаденопатии. К саркоидозу предрасположены лица с генотипом HLA B8/A1/Cw7/Dr3 (B13 у японцев и A9/B5 у турков).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация гранулематозных поражений печени по этиологическому принципу.

• Инфекционные:

- ♦ микобактерии (*M. tuberculosis*, *M. lepre*, *M. avium intracellulare*);
- ♦ бактерии (*Brucella*, *Francisella tularensis*, *Yersinia*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Staphylococcus epidermidis*);
- ♦ спирохеты (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*);
- ♦ грибы (*Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*);
- ♦ риккетсии (Ку-лихорадка);
- ♦ вирусы (гепатит С, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр);

- ♦ протозойные инвазии (*Leishmania*, *Toxoplasma gondii*);
- ♦ метазойные инвазии (*Schistosoma*, *Toxocara*);
- Проявление аутоиммунных болезней:
 - ♦ саркоидоз;
 - ♦ болезнь Крона;
 - ♦ первичный билиарный цирроз (ПБЦ);
 - ♦ первичный склерозирующий холангит (ПСХ);
 - ♦ гипогаммаглобулинемия;
 - ♦ системная красная волчанка;
 - ♦ болезнь Уиппла.
- Вследствие дефицита ферментов.
- Гранулематозный гепатит у детей.
- Опухолевые:
 - ♦ лимфома;
 - ♦ саркома.
- Другие.
- Тальк.
- Холестаз.

ЭТИОЛОГИЯ

Встречается при множестве инфекционных (туберкулёз, гистоплазмоз, шистосомоз, риккетсиозы, сифилис, грибковые инфекции) и неинфекционных (саркоидоз, бериллиоз, лекарственные поражения) заболеваниях.

ПАТОГЕНЕЗ

Tx1, секретирующие интерлейкины 1 и 2 (ИЛ-1, ИЛ-2), TNF- α и интерферон- γ осуществляют регуляцию иммунного ответа по типу гиперчувствительности замедленного типа. Некоторые бактерии, в частности микобактерии, и вирусы путём связывания с рецепторами главного комплекса гистосовместимости II класса стимулируют пролиферацию макрофагов, выброс цитокинов и образование гранулём.

От Tx1-зависимого иммунного ответа совершенно отличается Tx2-медицированный. При нём происходят пролиферация и дифференцировка эозинофилов, стимулирующих секрецию IgE В-лимфоцитами, вследствие чего развивается аллергическое воспаление атопического типа. Tx2 секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, лейкотриен D4 и факторы адгезии тромбоцитов. Таким образом, при Tx1-зависимом ответе этиологический фактор запускает цитокиновый каскад в результате чего формируется гранулематозное воспаление.

Существенное клиническое значение имеют ответы на следующие вопросы.

- Почему некоторые гранулёмы заканчивают своё развитие образованием необратимого фиброза, тогда как при других фиброз минимален?
- Почему фиброз после гранулём в печени менее выражен, чем после гранулём в лёгких?

Попытки ответить на эти вопросы привели к созданию гипотезы RANTES (регулятор активности Т-лимфоцитов и секреторного ответа). RANTES — хемокин, регулирующий гемотаксические свойства CD4 Т-лимфоцитов и моноцитов. Исходя из данной гипотезы, макрофаги и Th1 в результате антигенной стимуляции выбрасывают цитокины, стимулирующие продукцию RANTES (ответ по типу гиперчувствительности замедленного типа). Обладая хемотаксическими свойствами, RANTES стимулирует селективное накопление макрофагов и Th1 в очагах воспаления.

Таким образом, в результате дальнейшего выброса цитокинов образуется порочный круг патологических реакций, поддерживающих гранулематозное воспаление. На определённых стадиях этого процесса запускается синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса: фибронектина, коллагена, интегринов, трансформирующего фактора роста, что приводит к фиброзу печени.

Туберкулёз

Туберкулёз — одна из наиболее частых причин развития гранулём печени. В течение последних 10 лет отмечен непрерывный рост частоты данной патологии в связи с эпидемией ВИЧ, с которой ассоциирована туберкулёзная инфекция. Туберкулёзные гранулёмы печени, по данным морфологического исследования, выявляют примерно у 10% больных туберкулёзом. Известны случаи развития гранулематозного поражения печени в ответ на введение вакцины БЦЖ.

Туберкулёзную инфекцию у больных хроническими заболеваниями печени целесообразно исключать при наличии лихорадки, проливного пота, симптомов поражения лёгких и спленомегалии неясного генеза.

Ку-лихорадка

Для гранулематозного поражения печени у больных Ку-лихорадкой характерны гранулёмы, состоящие из жировой ткани или некротических масс, окружённых воспалительным инфильтратом и венчиком из фибрина вокруг. Подобная морфологическая картина неспецифична и может наблюдаться при гранулематозных поражениях другой этиологии.

Вирус гепатита С

Эпителиоидно-клеточные гранулёмы выявляют у небольшой части больных хроническим гепатитом С. У этих больных целесообразно исключить токсикоманию с использованием препаратов, содержащих талк.

Вирус иммунодефицита человека

На фоне ВИЧ-инфекции возможно развитие оппортунистических инфекций бактериальной, вирусной или грибковой этиологии, которые приводят к поражению многих органов и систем, в том числе печени. При выявлении гранулематозного поражения печени у ВИЧ-инфицированных лиц в первую очередь необходимо исключить туберкулёзную инфекцию. С этой целью морфологические препараты ткани печени окрашивают по Цилю-Нильсену.

Саркоидоз печени

Часто у больных саркоидозом выявляют спленомегалию при нормальных размерах печени. На стадии развития осложнений саркоидоза печени (холестаз и портальная гипертензия), у пациентов наблюдают их клинические проявления. Подобные осложнения саркоидоза встречаются редко (примерно у 1% больных).

Биопсия печени позволяет обнаружить гранулёмы у $2/3$ больных саркоидозом, у которых отсутствуют жалобы, указывающие на поражение печени. При саркоидозе гранулёмы располагаются в портальных трактах (иногда могут поражать печёночные дольки) и содержат гигантские многоядерные клетки, плазмочиты и эозинофилы. Среди клеток располагаются коллагеновые волокна и участки гиалиноза. Выраженный фиброз печени в исходе гранулематозного воспаления встречается редко.

Первичный билиарный цирроз

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — вторая по частоте неинфекционная причина гранулематоза печени. При данном поражении целесообразно проводить дифференциальный диагноз с холестатической формой саркоидоза, для которой нехарактерно гранулематозное поражение жёлчных канальцев. При ПБЦ в результате иммунного воспаления гранулематозное поражение жёлчных канальцев встречается значительно чаще. В диагностически неясных случаях показано определение АМА.

Первичный склерозирующий холангит

Гранулематозное поражение ткани печени выявляют у 7% больных первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Для морфологической картины не характерно гранулематозное поражение жёлчных канальцев, что типично для гранулематоза печени при первичном билиарном циррозе (ПБЦ).

ДИАГНОСТИКА

Анамнез и физикальное обследование

Специфические клинические признаки гранулематозного поражения печени отсутствуют. Клинические особенности гранулематоза печени в зависимости от этиологического фактора, вызвавшего поражение, изложены выше.

Инструментальные исследования

При морфологическом исследовании ткани печени обнаруживают гранулемы. Они состоят из эпителиоидных клеток, лимфоцитов и смеси лейкоцитов, фибрина и компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В них может быть представлен и этиологический фактор поражения, например микобактерия. Эпителиоидные клетки (названные так за свою схожесть с эпителием) могут образовывать гигантские многоядерные клетки.

В ряде случаев, при описании микропрепаратов ткани печени патологоанатомы отмечают в своих заключениях наличие гранулём. Данный факт может подтвердить предположение клинициста о наличии гранулематозного поражения печени при туберкулёзе или саркоидозе. Иногда их обнаружение у больного с хроническим поражением печени известной этиологии служит поводом для пересмотра клинического диагноза и изменения схемы лечения, хотя часто выявление гранулёмы остается вне поля зрения гепатолога.

Показания к консультации других специалистов

Туберкулёзное поражение печени — фтизиатр, ВИЧ-инфекция — инфекционист.

Пример формулировки диагноза

Саркоидоз печени с трансформацией в цирроз класса А по Чайлду–Пью. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 1-й степени, асцит.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

Проведение биопсии печени и установление диагноза, профилактика осложнений на стадии цирроза печени.

Медикаментозное лечение

Этиотропную терапию проводят при обнаружении этиологического фактора, вызвавшего гранулематозное поражение печени:

- ♦ антибиотики при микробном поражении;
- ♦ гормональная терапия в экссудативной и пролиферативной стадии саркоидоза;
- ♦ при лекарственно-индуцированных гранулёмах медикаменты отменяют.

Если этиологический фактор гранулематозного поражения печени выявить не удаётся, возможно назначение гормональной и цитостатической терапии с учётом стадии развития гранулём. Такая терапия показана в экссудативной и пролиферативной стадии и малоэффективна в стадии фиброза печени.

Прогноз благоприятный, поскольку при выявлении этиологического фактора и назначении этиотропной терапии гранулематозное поражение печени редко заканчивается развитием выраженного фиброза и цирроза печени.

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

Опухоли печени различны по своему происхождению и особенностям роста. Для врача важно дифференцировать доброкачественную опухоль от злокачественной и прогнозировать дальнейшее развитие заболевания. Правильная оценка даёт возможность максимально эффективно провести диагностический поиск, чётко определить план лечения и вести дальнейшее диспансерное наблюдение за больными.

В основу современных классификаций опухолей печени заложены:

- ♦ макроскопическая картина;
- ♦ гистологический вариант;
- ♦ степень злокачественности опухоли и т.д.

Наиболее широко распространённые классификации выделяют две основные группы опухолей:

- ♦ доброкачественные;
- ♦ злокачественные.

Классификация злокачественных опухолей печени учитывает, первичная опухоль или метастатическая, а также гистологическое происхождение опухоли.

Более подробно характеристики злокачественных опухолей представлены в табл. 19-14.

Таблица 19-14. Классификация злокачественных опухолей печени

Первичные				Метастатические и инфильтрирующие
эпителиальные	мезенхимальные	другие	врождённые смешанные опухоли	
Гепатоцеллюлярная карцинома Холангиоцеллюлярная карцинома Гепатохолангиоцеллюлярная карцинома	Эпителиодная Гемангиоэндотелиома Ангиосаркома Саркома Капоши Эмбриональная рабдомиосаркома Недифференцированная саркома	Фибросаркома Леомиосаркома Злокачественная фиброзная гистиоцитома Первичная лимфома	Злокачественная тератома Гепатобластома	Ходжкинская и неходжкинская лимфома Хронический лейкоз Саркомы Гистиоцитозы

Более подробно в данной главе рассмотрена гепатоцеллюлярная карцинома.

Гепатоцеллюлярная карцинома

СИНОНИМ

Печёчно-клеточный рак.

КОД ПО МКБ-10

C22.0 Печёчно-клеточный рак.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), по данным «Проекта-2000» Всемирной организации здравоохранения, включена в перечень 130 основных причин заболеваемости и смертности населения, требующих разработки и проведения круп-

номасштабных программ профилактики и лечения. ГЦК занимает пятое место среди наиболее распространённых опухолей и третье место среди причин смерти от опухолевых заболеваний. Заболеваемость ГЦК составляет 560 тыс случаев в год, из которых 550 тыс приводят к летальному исходу. До 80% новых случаев ГЦК регистрируют у жителей Восточной Азии и Африки. Доля ГЦК среди всех опухолей печени составляет 85–90%. Чаще болеют мужчины (в среднем 2:1), в Европе соотношение достигает 6:1. Россию относят к странам со средним уровнем заболеваемости ГЦК, который составляет в среднем 3,73 случая в год. Показатель смертности в России равен 5,77 на 100 тыс населения. По данным последних эпидемиологических исследований, выражена тенденция к снижению заболеваемости в регионах, где она была традиционно высокой, и увеличению там, где заболеваемость ГЦК не считают серьёзной проблемой здравоохранения.

ПРОФИЛАКТИКА

Лекарственная профилактика опухолей основана на использовании препаратов естественного или синтетического происхождения с целью предупреждения, остановки и обратного развития опухолевой прогрессии в стадии предрака. Выделяют три основных направления профилактики.

- Первичная — направлена на предотвращение попадания этиологических факторов ГЦК к здоровым лицам группы риска.
- Вторичная — показана пациентам с предопухолевыми заболеваниями (с выраженным фиброзом и циррозом печени).
- Третичная — показана больным, леченным по поводу ранних стадий опухоли с целью профилактики рецидива.

ЭТИОЛОГИЯ

В 80% случаев ГЦК развивается на фоне цирроза печени различной этиологии, и в первую очередь вирусной (хроническая инфекция HBV и HCV). К химическим этиологическим факторам относят афлотоксин, продукты метаболизма алкоголя, оральные контрацептивы.

Вирусы гепатитов В и С тропны к печёночной ткани; хроническая инфекция ведёт к прогрессированию гепатита и развитию фиброза и цирроза, которые приводят к развитию ГЦК. В настоящее время доказано, что такой путь малигнизации характерен для инфекции HCV, тогда как развитие ГЦК у больных гепатитом В возможно даже в стадии хронического гепатита, до формирования цирроза печени.

В разных странах пик заболеваемости ГЦК регистрируют в различных возрастных группах, что зависит от типа и распространённости хронической инфекции гепатотропными вирусами, от путей передачи инфекции и наличия дополнительных факторов риска (злоупотребление алкоголем, ожирение и т.д.). В Японии, где широко распространён HCV и заражение пациентов происходит в зрелом возрасте, пик заболеваемости ГЦК наблюдают у пациентов в возрасте 70–80 лет. В Китае, где доминирует HBV, а основной путь передачи — от матери к ребёнку, пик заболеваемости ГЦК отмечают в возрасте 40–50 лет.

Результаты исследований последних лет показали, что коинфекция двумя вирусами повышает риск малигнизации и ускоряет развитие уже существующей опухоли. Обнаружено, что вирусы гепатитов В и С могут взаимодействовать с лимфоцитами и играть определённую роль в развитии неходжкинских лимфом. Высокая частота обнаружения HCV у больных mielомной болезнью и раком щитовидной железы служит основанием для обсуждения возможного участия вируса в патогенезе этих опухолей.

HBV-инфекция

Первое место среди этиологических факторов, вызывающих ГЦК, занимает вирус гепатита В. Общее количество пациентов с хронической HBV-инфекцией

составляет около 300 млн. Проведённые исследования «случай-контроль» показали, что у данной группы риск развития ГЦК в 5–15 раз выше, чем в популяции в целом. Анализ результатов показал, что у жителей Азии опухоли печени чаще развивались в неизменённом органе, тогда как у лиц европейской расы ГЦК чаще диагностировали на фоне цирроза печени.

В 70–90% случаев у больных, инфицированных HBV, развитие ГЦК происходит в стадии цирроза печени. В этой стадии HBV-ДНК выявляют как в гепатоцитах, так и в клетках опухоли. Попытки расшифровать начальные стадии и механизмы онкогенеза, в результате которых внедрённая в ДНК-клетки ДНК вируса приводит к развитию опухолевой прогрессии, пока безуспешны. Интеграция вирусной ДНК в геном гепатоцита приводит к продукции HBV-Х-антигена, который играет роль трансактиватора, запускающего злокачественную трансформацию. HBV-Х-антиген нарушает активность цитохрома р53. HBV также индуцирует развитие ГЦК путём поддержания хронической некровоспалительной реакции в печени. В данном случае опухолевая трансформация возникает в результате многократного повторения циклов некроза и регенерации гепатоцитов. Избыточная стимуляция деления клеток печени приводит к накоплению спонтанных мутаций и в то же время повышает восприимчивость ДНК клеток к факторам внешней среды. Активная репликация вирусной ДНК напрямую стимулирует злокачественную трансформацию, увеличивая вероятность включения вирусных генов в локусы, где расположены клеточные проонкогены и гены тумор-супрессоров или их регуляторные механизмы, нарушая стабильность генома гепатоцита. Для развития опухоли в результате хронического воспаления, вызванного HBV, необходим временной интервал в 20–30 лет. Темпы прогрессирования хронической HBV-инфекции до стадии распространённого фиброза, цирроза и ГЦК зависят от множества факторов: от спектра вирусных маркёров, состояния иммунной системы пациента, возраста, пола, генетической предрасположенности больного и т.д.

Факторы, влияющие на риск развития ГЦК у носителей HBV

- Мужской пол.
- Возраст пациента к моменту инфицирования.
- Длительность течения инфекции.
- Принадлежность пациента к азиатской или африканской расе.
- Наличие цирроза печени.
- Семейный анамнез по ГЦК.
- Контакт с афлатоксином.
- Злоупотребление алкоголем и курение.
- Коинфекция вирусами гепатитов С и D.
- Наличие HB_eAg.
- Вирусная нагрузка HBV-ДНК >100 000 копий/мл.
- Генотипы вируса HBV C₂ и C_e.

Появление у больных гепатитом В антител к HB_sAg и HB_eAg (сероконверсия) на фоне лечения или без него считают хорошим клиническим показателем, говорящим о высокой вероятности разрешения инфекции. Развитие ГЦК редко у реконвалесцентов после перенесённой HBV-инфекции. Частота возникновения ГЦК у HBsAg-отрицательных больных составляет 5 на 100 тыс случаев, тогда как у HB_eAg-положительных больных этот показатель равен 495 на 100 тыс пациентов. Даже при отсутствии HB_sAg у больных в течение нескольких лет в сыворотке крови определяют HBV-ДНК, а повторные биопсии печени подтверждают наличие гистологической активности гепатита. Пятилетний прогноз более благоприятен, если пациент на лечение интерфероном α отвечает снижением клиренса HB_eAg. В данной группе больных темпы прогрессирования фиброза и цирроза минимальны, но риск развития ГЦК довольно высок.

В эндемичных по HBV регионах тотальная вакцинация новорождённых от гепатита В привела к резкому уменьшению частоты развития ГЦК. Введение обязательной вакцинации против гепатита В в Тайване уменьшило частоту выявления HBsAg у детей с 10 до 1%, частота развития ГЦК снизилась на 37%.

НСV-инфекция

Хронический гепатит С — один из основных этиологических факторов ГЦК. У большинства пациентов ГЦК в Европе выявляют различные маркёры НСV. Частота обнаружения маркёров возрастает с севера на юг: в Италии она составляет 44–66%, во Франции 25–58%, в Испании 60–75%. У большей части больных ГЦК методом ПЦР в ткани печени выявляют РНК вируса при отсутствии антител к НСV в сыворотке крови. Результаты метаанализа 21 исследования «случай–контроль», в которых с целью выявления антител использован метод ИФА II поколения, показали риск развития ГЦК у серопозитивных больных, в 17 раз превышающий риск в группе, где антитела к НСV не были выявлены. Определение частоты развития ГЦК у НСV-инфицированных больных осложнено отсутствием исследований с длительным периодом наблюдения. Большинство авторов считают, что этот показатель составляет 1–3% в год при длительности инфекции около 30 лет, что на порядок выше частоты заболеваемости в популяции в целом. НСV участвует в патогенезе ГЦК, стимулируя развитие фиброза и цирроза печени. У этой группы больных ГЦК обнаруживают через несколько десятилетий от начала заболевания, а риск её появления возрастает многократно у больных с выраженным фиброзом и циррозом печени. Длительный латентный период отражает время, необходимое для формирования распространённого фиброза и цирроза печени. НСV выявляют как в сыворотке крови, так и в ткани и опухолевых клетках. НСV — РНК-содержащий вирус, он не встраивается в геном гепатоцита хозяина и не оказывает прямого мутагенного действия. По обобщённым данным 21 контролируемого исследования, проведённого в период с 1980 по 2001 г., сроки развития цирроза печени у НСV-инфицированных пациентов составили 13–23 года, сроки диагностики ГЦК — 17–31 год. Путь инфицирования НСV — независимый фактор, определяющий частоту цирроза печени и ГЦК. Для пациентов, инфицированных компонентами крови, частота цирроза и ГЦК составляет 14 и 1 на 1000 больных в год соответственно. Через 25 лет после заражения частота цирроза печени достигает 3–35%, частота ГЦК 0–13%. Характеристики самого пациента (возраст, пол, сопутствующие заболевания) и окружающей среды влияют на сроки развития цирроза печени и ГЦК, но не на свойства самого НСV (генотип, вирусная нагрузка и т.д.).

Коинфекция HBV и НСV

Результаты метаанализа 32 исследований «случай–контроль» показали значительное возрастание риска развития ГЦК у коинфицированных больных. Риск развития ГЦК у НСV-инфицированных равен 17%, у HBV-носителей 23%, в группе HBV/НСV-положительных 65%.

Алкоголь

К механизмам канцерогенного действия алкоголя относят перекисное окисление липидов с образованием аутоантигенов, которые служат мишенями для Т-киллеров, что поддерживает хроническое воспаление и выработку свободных кислородных радикалов, повреждающих генетические структуры и клеточные мембраны гепатоцитов. Усилить сопутствующая вирусная инфекция онкогенный потенциал алкоголя может.

Афлатоксин В1

Исходная молекула афлатоксина не канцерогенна. При обезвреживании в печени происходит образование высокореактивного метаболита афлатоксина В1 — 8,9-эпоксида, который в избыточных количествах оказывает мутагенное действие.

ПАТОГЕНЕЗ

Внедрение в практику инвазивных методов диагностики с последующим морфологическим исследованием ткани печени позволило диагностировать ГЦК в ранних стадиях развития. Очаговые изменения в ткани печени с морфологическими признаками дисплазии (нарушение рядности и дифференцировки эпителия) высокой или низкой степени рассматривают как предраковые состояния. Современные представления о начальных стадиях канцерогенеза связаны с нарушением экспрессии APC-гена (контролирующего скорость пролиферации клеток). Триггерным механизмом, запускающим процесс развития ГЦК, считают поломку APC-гена, ответственного за деление стволовых кроветворных клеток, мигрирующих из костного мозга в печень. Эти клетки признаны предшественниками пула камбиальных гепатоцитов перипортальной зоны, обеспечивающих регенерацию органа. При поломке APC-гена возможно начало неконтролируемого роста и малигнизации.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Проявления декомпенсации цирроза печени (асцит, желтуха, прогрессирующая энцефалопатия, увеличение размеров печени) всегда требуют исключить развитие у больного ГЦК. Типичные симптомы ГЦК:

- ♦ лихорадка;
- ♦ потеря массы тела;
- ♦ боли в правом подреберье.

Патогномоничные, но редкие признаки:

- ♦ шум над проекцией сосудов печени;
- ♦ шум трения капсулы печени.

Таблица 19-15. Частота клинических симптомов гепатоцеллюлярной карциномы

Симптом	Частота, %
Гепатомегалия	89
Асцит	52
Спленомегалия	45
Желтуха	41
Лихорадка	38
Аускультативные печёночные шумы	28
Похудание	25

ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на внедрение в практику широкого спектра современных методов лечения, пятилетняя выживаемость больных ГЦК не превышает 30%. Любой врач, приступающий к лечению больного ГЦК, должен иметь полное и детальное представление о целях и задачах терапии, о возможностях и пределах всех видов лечения и их сочетаний, об особенностях заболевания у данного больного. В зависимости от преследуемой цели различают радикальное, паллиативное и симптоматическое лечение. С клинических позиций радикальным следует называть лечение, которое направлено на полную ликвидацию всех очагов ГЦК. Лечение считают паллиативным в тех случаях, когда вследствие тех или иных причин (чаще всего связанных с особенностями распространения опухолевого процесса) полное излечение недостижимо. Терапию сводят к воздействию на ГЦК с целью уменьшения объема опухоли, задержки её роста и продления жизни больного. Симптоматическая терапия не предусматривает достижения какого-либо противоопухолевого эффекта и направлена на устранение или ослабление тяжёлых проявлений основного заболевания и его осложнений.

Методы лечения гепатоцеллюлярной карциномы

Хирургические методы

- Радикальное хирургическое лечение применимо при сохранной функции печени и при небольших по объёму опухолях. Главная проблема резекции состоит в высокой частоте рецидивов в течение 5 лет (около 70%).
- Трансплантация печени показана пациентам с декомпенсированным циррозом или в ранних стадиях развития опухоли с мультинодулярным ростом. Пятилетняя выживаемость пациентов после трансплантации, проведённой в ранних стадиях развития ГЦК, составляет 70%, рецидивы не превышают 25%.
- Локальная деструкция опухоли возможна при ограниченном росте и небольших размерах ГЦК. Под визуальным контролем в опухолевый узел вводят этанол или уксусную кислоту. Разработаны методики микроволновой коагуляции, высокочастотной и лазерной деструкции опухоли. Рецидивы опухоли в течение 5 лет после проведения деструкции не превышают 70%.

Рентгено- и химиотерапия

- Использование внешнего облучения вызывает лучевой гепатит при дозе более 30 Гр, которой недостаточно для воздействия на опухоль. Это послужило толчком для разработки способов доставки радиоактивных изотопов к опухоли, с использованием регионарного (внутриартериальный) пути введения. Для внутриартериального облучения используют изотопы ^{32}P -коллоида, микросферы ^{90}Y , ^{131}I -липидола. В настоящее время доказано, что применение рентгенотерапии может замедлить опухолевый рост, но существенного влияния на прогноз не оказывает.
- В большинстве случаев химиотерапевтический препарат вводят непосредственно в артерии, кровоснабжающие опухоль. Этим методом можно достигнуть высокой концентрации препарата в опухоли и уменьшить системную токсичность. Используют цитостатики фторурацил, флоксурин, доксорубин, препараты платины, кармустин, винкристин. Эффективность лечения зависит от морфологического типа и особенностей кровоснабжения опухоли, механизма действия препарата и времени его контакта с опухолевыми клетками.

Генная терапия

- Стратегия генной терапии включает лекарственную сенсibilизацию (с использованием «суицидных генов»), генетическую иммунотерапию, защиту нормальных тканей (путём переноса гена лекарственной полирезистентности), генную замену (перенос генов-супрессоров опухолей), подавление онкогенов и вмешательства с целью изменения биологии опухоли (антиангиогенез).
 - ♦ Ключевая позиция генного метода — так называемый эффект наблюдателя (bystander effects), при котором регрессии опухоли можно добиться, воздействуя только на 10% опухолевых клеток. Остальные опухолевые клетки гибнут от токсического эффекта апоптозных частиц и промежуточных соединений, полученных в процессе воздействия.
 - ♦ Активно изучаются возможности модификации генов, контролирующих рост ГЦК (P-53, N-ras, c-ets-2, c-myc); стимуляции продукции антиопухолевых цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-12, γ -интерферон, ФНО- α); применения «суицидных генов» (HSV-tk).

Современные принципы и препараты для вторичной профилактики гепатоцеллюлярной карциномы

Интерферонотерапия HCV-индуцированного цирроза печени

- Доказано, что длительное подавление репликации вируса уменьшает активность регенерации гепатоцитов и риск развития дисплазии и рака печени. В 1995 г. опубликованы первые результаты рандомизированного контролируемого исследования, продемонстрировавшие уменьшение частоты

ГЦК у больных, леченных от HCV-индуцированного цирроза печени. В последующий период проведено три рандомизированных контролируемых исследования и 17 нерандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали 4659 пациентов. Назначение интерферонотерапии привело к уменьшению частоты ГЦК по результатам всех 20 исследований. Интерферонотерапию больных HCV-индуцированным циррозом печени с целью профилактики развития ГЦК проводят по принципам технологии LADR (Low Accelerating Dosage Regimen).

♦ Низкие дозы в начале противовирусной терапии:

- интерферон- α_{2b} или - α_{2a} 1,5 млн МЕ 3 раза в неделю;
- пег-интерферон- α_{2b} 0,5 мкг/кг-нед или пег-интерферон- α_{2a} 90 мкг/нед с повышением до оптимальной через 2–4 нед;
- рибавирин 600 мг/сут (при клиренсе креатинина <50 мл/мин 400 мг/сут), повышение дозы на 200 мг каждые 2 нед после 4 нед терапии.

♦ Оптимальные дозы противовирусных препаратов (по переносимости):

- интерферон- α_{2b} или - α_{2a} 3 млн МЕ ежедневно или пег-интерферон- α_{2b} 1,0–1,5 мкг/кг-нед;
- пег-интерферон- α_{2a} 180 мкг/нед;
- рибавирин >10,6 мг/кг-сут.

Интерферонотерапия больных HBV-индуцированным циррозом печени

- В 80-х годах XX в. начато использование интерферона у больных хронической HBV-инфекцией. В литературе опубликованы данные большого количества рандомизированных контролируемых и когортных исследований, оценивающих эффективность интерферона у данной группы больных. Мультифакторный анализ полученных результатов выявил следующие независимые факторы, определяющие прогноз больных HBV-индуцированным циррозом печени, — интерферонотерапию, сероконверсию HB_eAg и В-генотип HBV.

Аналоги нуклеозидов в лечении HBV-индуцированного цирроза печени

- Ламивудин 100 мг/сут длительно и стойко блокирует репликацию HBV. Противовирусный эффект ограничен развитием лекарственной резистентности в результате образования мутантных штаммов.
- Адефовир 10 мг/сут обладает активностью против дикого штамма HBV, pre-core- и core-мутантов и ламивудинрезистентных штаммов.
- Телбивудин 600 мг/сут проявляет активность против дикого штамма HBV. Учитывая перекрёстную резистентность ламивудин-резистентных штаммов HBV к телбивудину, препарат не применяют у этих больных.
- Энтекавир 0,5–1,0 мг/сут обладает более высокой (по сравнению с ламивудином) эффективностью в отношении подавления репликации HBV и достижения лабораторно неопределяемого уровня вирусной нагрузки. Сравнительные исследования, в которых изучалось влияние курса противовирусной терапии на индекс гистологической активности гепатита, показали значительное уменьшение морфологических признаков активности, в том числе фиброза у пациентов, леченных энтекавиром. При длительном приёме энтекавира по сравнению с ламивудином также отмечен очень низкий риск появления резистентных к препарату штаммов вируса.

ПРОГНОЗ

Определение прогностического индекса злокачественной трансформации очаговых изменений печени позволяет сузить диагностический поиск и уменьшить количество дорогостоящих инвазивных методов исследования. Используют семь прогностически значимых показателей (табл. 19–16).

Таблица 19-16. Подсчёт риска малигнизации очаговых изменений в печени

Клинический и лабораторный признак	Отсутствие (наличие) признака	А	В
ГГТ	1-3 нормы Больше 3 норм	0 +1	2,35
СОЗ	Норма Больше нормы	-1 +1	1,13 1,7
Наличие первичной опухоли	Нет Есть	-1 +1	1
Наличие цирроза печени	Нет Есть	-1 +1	6,11
Пальпаторные изменения (опухоль, гепатомегалия)	Нет Есть	-1 +1	1,7 5,7
Наличие асцита	Нет	-1	1
Похудание	Есть	+1	1,73

Риск оценивают, суммируя произведения показателей А на показатели В в зависимости от наличия или отсутствия клинического или лабораторного признака. Количественная оценка индекса варьирует от -0,05 до 38,85. Если индекс положителен, риск трансформации составляет более 50%.

При определении стадии рака печени целесообразно использовать сумму баллов, полученную при учёте признаков (табл. 19-17, 19-18).

Таблица 19-17. Признаки для подсчёта баллов у больных гепатоцеллюлярной карциномой

Показатель	Изменение	Баллы
Размер опухоли	Менее 50% паренхимы печени	0
	Более 50% паренхимы печени	1
	Отсутствует	0
Асцит	Есть	1
Альбумин	Более 30 г/л	0
	Менее 30 г/л	1
	Менее 51 ммоль/л	0
Билирубин	Более 51 ммоль/л	1

Таблица 19-18. Стадии гепатоцеллюлярной карциномы и средняя выживаемость больных без лечения

Стадия	Количество баллов	Средняя выживаемость больных без лечения
I	0	8 мес
II	1-2	2-3 мес
III	3-4	Недели

Для определения прогноза у больных с ГЦК используют систему CLIP (The Cancer of the Liver Italian Program). Путём мультифакторного анализа выбраны основные признаки (табл. 19-19, 19-20).

Таблица 19-19. Система определения количества баллов у больных с гепатоцеллюлярной карциномой

Признаки	Баллы		
	0	1	2
Класс по Child-Pugh	A	B	C
Морфология опухоли	Мононодулярная Поражено <50% паренхимы	Мультинодулярная Поражено <50% паренхимы	Массивная Поражено >50% паренхимы
Тромбоз портальной вены	Нет	Есть	Есть

Таблица 19-20. Выживаемость больных в зависимости от суммы баллов

Количество баллов по системе CLIP	Средняя выживаемость, мес
0	42,5
1	32
2	16,5
3	4,5
4	2,5
5-6	1,0

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Актиномикоз 165
Анастомозит 154
Анорексия нервная 234
Асцит 670
Афтоид 163
Афты 174
Баррета пищевода 121, 405
Безоар 152
Болезнь
 Бадда-Киари 16
 Вебера-Крисчена 627
 Вильсона-Коновалова 332, 627, 638, 647, 659
 Гишпрунга 172
 Гоше 29
 дивертикулярная 245
 желчнокаменная 347, 580
 Крона 21, 108, 159, 163, 174, 360, 467, 475
 Менетрие 140, 349
 Меньера 347
 Нимана-Пика 29
 печени алкогольная 620
 Рандю-Ослера-Вебера 349
 семьи Байлер 332
 Уипла 234, 376
 язвенная 140, 405, 427
Бруннеровы железы 158
Булимия нервная 235
Гастрит 99, 138, 142, 423
Гастропатия 140
Гаудека ступенька 147
Гематемезис 349, 365, 430
Гемобластоз 86
Гемохроматоз 636, 658, 665
Гепатит
 аутоиммунный 632
 гранулематозный 685
 А 601
 В 605
 С 612
 D 616
 Е 601
Глазго шкала 519
Дежардена точка 527
Дефекография 170
Диарея 262, 355
Дивертикул 108
 Меккеля 162, 455
Дивертикулёз 108, 176, 360, 450
Дивертикулит 158, 176, 453
Дивертикулярная болезнь 450
Диета 433, 586, 667
Диспепсия 351
Дисфагия 117
Дуоденит 157
Дюпоитрена контрактура 622, 661
Желтуха 628
Живот лягушачий 16
Инвагинация 179
Ирригоскопия 169
Кайзера-Флейшера кольца 648
Кардии ахалазия 397
Кардиотомия 402
Карциноид 166
Керкринга складка 162
Киста
 печени 681
 селезёнки 83
 энтерогенная 117
Клойбера чаша 179
Колит 108, 173, 360, 460
Колоноскопия 102
Колэктомия 474
Контрастирование двойное 112, 133, 170
Критерии Римские 414
Крювелье-Баумгартена шум 661
Ку-лихорадка 687
Купфера клетки 627, 652
Лапароцентез 671
Лабиринтит 347
Литотрипсия ударно-волновая 589
Мальабсорбция 373, 641
Мальротация 162
Мегаколон 172
Мэддрея индекс 624
Метод
 Альговера 366
 Образцова 19
 флюктуации 30
Мэллори тельца 623
Недостаточность печёночная 328
Непроходимость 453
 толстой кишки 179
 тонкой кишки 160, 167
Нонротация 162
Ожирение 236
Остеопороз 642
Пальпация
 глубокая 18
 поверхностная 17
 по Курлову 25, 27

- по Сали 27
- Панкреатит
острый 246, 490
хронический 247, 522
- Печень
абсцесс 673
трансплантация 331
- Питание
искусственное 240
парентеральное 241
энтеральное 243
- Пищевод
варикозное расширение вен 129
грыжа 130
дивертикул 128
инородное тело 130
перфорация 131
- Полип
желудка 144
толстой кишки 177
- Полифекалия 374
- Проба
Вальсальвы 114, 129
Кумбса 635
Мюллера 114, 129
с аминитритом 121
сулемовая 584
тимоловая 584
- Псевдоахалазия 399
- Рак
желудка 100, 147
жёлчного пузыря 51
колоректальный 456
общего жёлчного протока 54
пищевода 126
поджелудочной железы 551
скирр 22
толстой кишки 178
тонкой кишки 166
холангиоцеллюлярный 53
- Раствор
Бельцера 334
Бретшнейдера 334
- Рвота 346
- Рейно пентада 593, 596
- Ректороманоскопия 101
- Рикошета феномен 254
- Рэнсона шкала 519
- Саркоидоз 600
- Симптом
Василенко 26, 430
Воскресенского 527
Гобье 504
Грекова-Ортнера 26
- Грота 526
- Кера 26
- Курвуазье-Террье 26
- Мейо-Робсона 500
- Менделя 431
- Мюсси 26, 527
- Нидиера 527
- Образцова-Мёрфи 26, 592
- Плеша 25
- слепка 165
- Фитца 526
- Щёткина-Блюмберга 18, 430, 500, 592
- Синдром
Бадда-Киари 332
Бурхава 349
Вебера-Ослера-Рандю 367
верхней брыжеечной артерии 158
демпинг 154
Золлингера-Эллисона 140, 157, 253, 347, 361, 432
Кушинга 237
Лоуренса-Муна 238
мальабсорбции 160, 165
Мендельсона 349
Мирицци 588
Мэллори-Вейса 132, 239, 349
оперированного желудка 245
Пейтца-Джигерса 557
перегрузки железом 650
пиквикский 237
Прадера-Вилли 238
раздражённой кишки 246, 262
Фрейлиха 238
цитолитический 607, 613
Шёгрена 613
Штейна-Левенталя 238
Эдельманна 526
- Спленит 83
- Спленомегалия 83
- Сфинктер
Балли 106
Бузи 106
Варолиуса 106
Гирша 106
Капанджи 156
Кеннона 106
Кеннона-Бема 106
О'Берна-Пирогова-Мютье 106
Одди 287, 585
Окснера 156
Пайра-Штрауса 106
Росси-Мютье 106
Хорста 106
- Сингстакер-Блэкмура зонд 669

- Тест уреазный 425
Тошнота 262, 346
Травма
 селезёнки 83
Траубе пространство 28
Трейтца связка 161, 455
Туберкулёз 687
 кишечника 164
Хашимото тиреоидит 635
Холагит 595
 острый 53
 склерозирующий 598
 хронический 53
Холедохолитиаз 53
Холецистит
 острый 48, 590
 хронический 50
Холестистопатия 50
Холестистэктомия 589
Хористомы 153
Целиакия 158, 165, 456
Центр рвотный 346
Цирроз печени 657
Цитоллиз 380
Чайлда-Пью 670
Шарко триада 593, 596
Шиата окрашивание 608
Шиллинга тест 375
Шоффара зона 23, 527
Эзофагит 121
Эзофагография 113
Эзофагоспазм 119
Эзофагоэктомия 403
Энтеропатия глютеновая 246
Эхинококкоз 681
Язва
 анастомоза пептической 154
 двенадцатиперстной кишки 157
 желудка 99, 142
 малигнизирующая 144
 пенетрирующая 143
 перфоративная 143, 430
 пищевода 123

Национальное руководство по гастроэнтерологии разработано и рекомендовано Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Ассоциацией медицинских обществ по качеству.

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.

Г22 Гастроэнтерология : национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 704 с. — (Серия «Национальные руководства»).

ISBN 978-5-9704-0675-5

Национальное руководство по гастроэнтерологии содержит современную и актуальную информацию о диагностике и лечении основных гастроэнтерологических и гепатологических синдромов и заболеваний (заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишки, печени и поджелудочной железы и др.). Самостоятельные разделы посвящены применяемым в гастроэнтерологии диагностическим и лечебным методам.

Приложение к руководству на компакт-диске включает дополнительные главы, информационные материалы для пациентов (по наиболее важным заболеваниям, лекарственным препаратам), стандарты ведения больных, атлас цветных иллюстраций, медицинские калькуляторы.

Предназначено для гастроэнтерологов, терапевтов, врачей смежных специальностей, клинических интернов и ординаторов, аспирантов, студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК 616.329-002-085-089(035)

ББК 54.13

Авторы, редакторы и издатели руководства предприняли максимум усилий, чтобы обеспечить точность представленной информации, в том числе дозировок лекарственных средств. Осознавая высокую ответственность, связанную с разработкой руководства, и учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, мы рекомендуем уточнять дозы лекарственных средств по соответствующим инструкциям. Пациенты не могут использовать эту информацию для диагностики и самолечения.

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательской группы.