

Диарея

Martin H. Floch

Под термином *диарея*, который существует еще со времен Гиппократов, понимается ненормально частая дефекация. Однако это достаточно субъективный симптом. Пациенты под этим термином подразумевают любое учащение или послабление стула. Официально же диареей сегодня считается учащение стула более трех раз в сутки либо появление водянистого стула, либо оба признака сразу. Клиницист должен собрать подробный анамнез и убедиться, что у пациента нет недержания или мазания стула.

Объем стула является важным показателем, однако его сложно измерить. При запорах объем стула не превышает 100 мл/сутки. В западных популяциях, представители которых употребляют пищу с умеренным содержанием волокон, объем стула составляет около 200 мл/сутки. У вегетарианцев и лиц, потребляющих большое количество волокон, объем стула может составлять 400 мл/сутки. Объем водянистого стула может достигать 500 мл, а при диарее — 1–2 л/сутки.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Проявления острой и хронической диареи отличаются. Пациенты с *острой диареей* — это обычно пациенты с острым заболеванием, у которых может быть лихорадка, развиваться дегидратация, болезненные спазмы кишечника и неконтролируемый жидкий стул. Если причиной является тяжелый гастроэнтерит, то диарее часто сопутствует рвота.

Пациенты с *хронической диареей* часто жалуются на спазмы и вздутие живота, а также дискомфортные ощущения, связанные с частыми позывами на низ. Необходимо отдельно рассматривать ночные позывы, которые обычно связаны с органическим заболеванием, а не с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Если диарея длится более 10–30 дней, она считается хронической. Хроническая диарея часто приводит к потере важных питательных веществ и может послужить началом синдромов мальабсорбции.

И при острой, и при хронической диарее у пациента могут иметь место интоксикация и дегидратация. Если преобладает дегидратация, пациент теряет большое количество жидкости, электролиты и вес.

ДИАГНОЗ

Повсеместно основной причиной диареи является инфекция, которая может быть острой или хронической. Острые вирусные и бактериальные инфекции характеризуются

острым началом с выраженной диареей. Классическим примером такой инфекции является холера. Хроническая диарея бывает вызвана (1) непереносимостью лактозы и других компонентов пищи, (2) эндокринопатиями, например гипертиреозом, (3) карциноидными секретирующими опухолями и (4) СРК. На рисунке 64.1 представлены всевозможные причины диареи.

При острых инфекциях гастроэнтерит обычно имеет ограниченное распространение и не требует микробиологической диагностики. Однако при эпидемиях, вызванных распространенным вирусом Норфолк, ротавирусом, при контаминации пищевых продуктов или эпидемиях холеры в интересах общественного здоровья выполняется идентификация возбудителя (см. раздел VI).

Клинические проявления воспалительных заболеваний кишечника, например хронического язвенного колита, болезни Крона и других колитов, сходны (см. раздел V). В целях дифференциальной диагностики этих заболеваний следует отметить, что эти состояния часто проявляются спазмами в животе, длительным течением, наличием или отсутствием крови в стуле и отрицательными результатами исследования на патогенную микрофлору. Начало воспалительного заболевания кишечника может быть острым, однако затем оно переходит в хроническую форму и попадает в один дифференциально-диагностический ряд с другими причинами, перечисленными на рисунке 64.1. СРК чаще проявляется диареей, а не запором, и при отрицательных результатах обследования этот диагноз становится очевидным.

Если причина диареи не ясна, необходимо исключить т.н. осмотическую или секреторную диарею. Классические *осмотические* причины — это непереносимость лактозы и усиленное потребление солей магния и других плохо всасывающихся в кишечнике веществ. Классическая *секреторная* диарея вызывается энтеротоксинами, например, возбудителя холеры, или нейроэндокринными опухолями, а также развивается после операций и значительного повреждения слизистой кишечника. Для дифференциальной диагностики определяется содержание электролитов и осмолярность кала. Осмолярность содержимого толстой кишки должна примерно соответствовать осмолярности внутренних сред организма, т.е. не более 290 мОсмоль/кг. Осмотическую и секреторную диарею отличают друг от друга на основании «осмотического провала». Уровень электролитов в стуле при секреторной диарее соответствует таковому в средах организма, тогда как осмолярность при осмотической

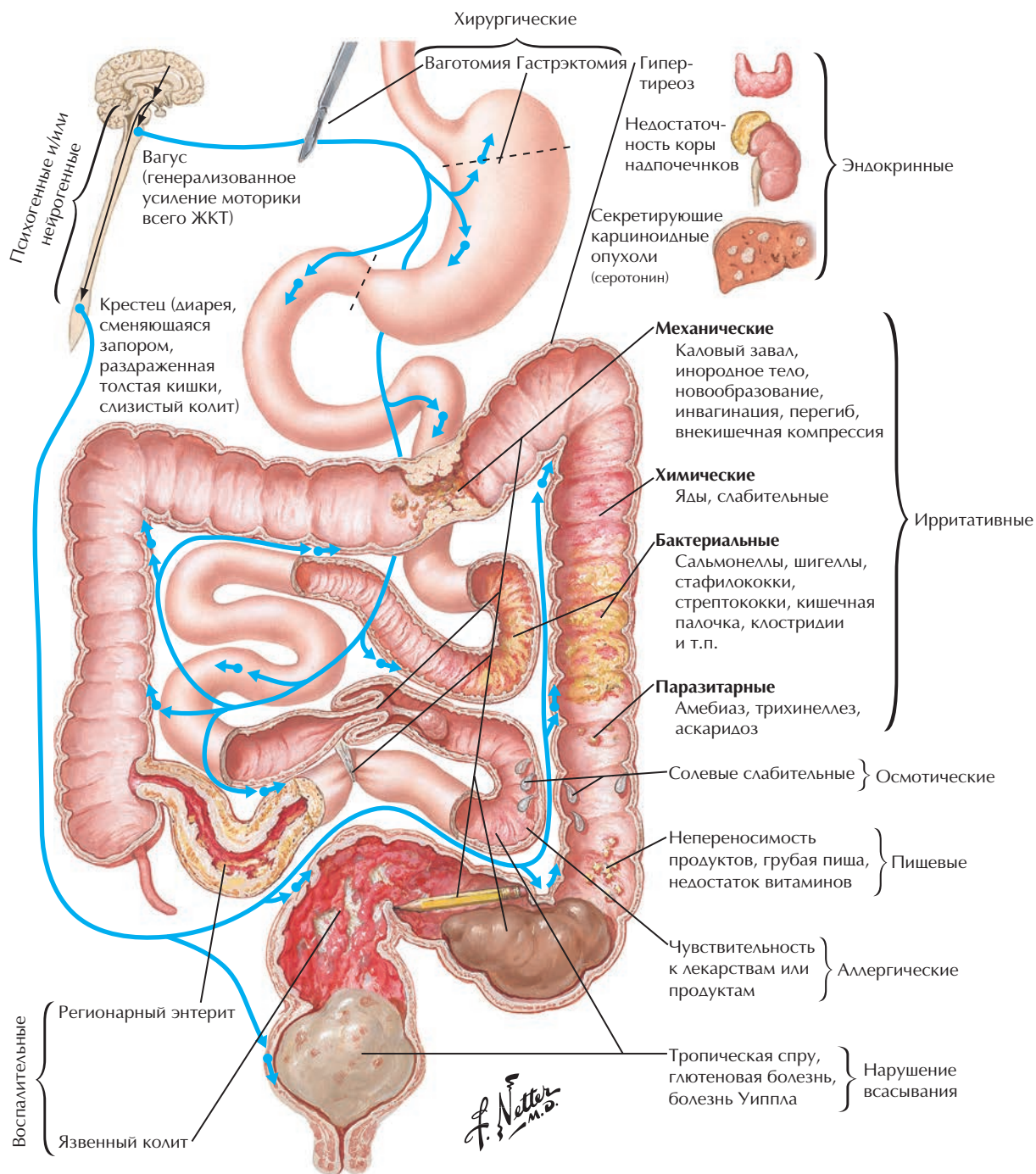


Рисунок 64.1. Категории и причины диареи

диарее ниже, и последняя вызвана приемом неэлектролитных веществ. Определение содержания электролитов в стуле выполняется редко ввиду сложности сбора образцов и неоднозначности результатов на фоне приема солей, что делает это исследование непрактичным. Как уже говорилось в главе, посвященной мальабсорбции, кал при хронической диарее может быть вязким и содержать жир, иметь зловонный запах, что помогает поставить правильный диагноз (см. главы 56 и 59).

ЛЕЧЕНИЕ И ВЕДЕНИЕ

При острой диарее в основном проводится симптоматическое и поддерживающее лечение. При тяжелой диарее и у пациентов с илеостомой дегидратация может быть очень быстрой и потребовать внутривенного введения жидкости и электролитов. Большинство пациентов с гастроэнтеритом не требуют такой интенсивной терапии. Однако часто заместительная инфузионная терапия все же необходима,

а при холере — обязательна. Часто применяемые в западных и восточных странах *растворы для оральной регидратации* обычно включают соли натрия/калия в сочетании с обычной глюкозой, которая способствует улучшению всасывания в кишечнике. В настоящее время к таким растворам добавляются и другие углеводы, способствующие усилению всасывания короткоцепочечных жирных кислот в толстой кишке. Эти растворы способствуют сдвигу всасывающего потенциала для воды и электролитов в положительную сторону и уменьшает секрецию, вызванную токсинами. Растворы для оральной регидратации в домашних условиях обычно содержат 90–120 мЭкв натрия, 25–35 мЭкв калия и 25–50 г углеводов на литр.

Поскольку нередко инфекционные причины диарейного синдрома, врачи и парамедики часто назначают эмпирическую антибактериальную терапию. Использование антибиотиков без подтверждения инфекционной причины в случаях, когда заболевание длится недолго, не рекомендуется. Если заболевание продолжается около недели, обычно назначаются фторхинолоны. Необходимость лечения сальмонеллеза является спорной и обсуждается в разделе VI.

Неспецифические противодиарейные препараты позволяют уменьшить выраженность симптомов. Первоначальные сомнения относительно целесообразности использования этих препаратов ввиду возможного блокирования выведения токсинов из кишечника оказались ложными. Наиболее часто применяемыми препаратами этой группы являются дифеноксилат в дозе 2,5–5 мг 4 р/сутки, лоперамид 2–4 мг 4 р/сутки, кодеин 15–60 мг 4 р/сутки и настойка опия 2–20 капель 4 р/сутки. В последнее время показана эффективность пробиотиков, которые способствуют уменьшению продолжительности диарейного синдрома. В качестве таких средств используются препараты, содержащие *Lactobacillus GG* и другие микроорганизмы.

Лечение хронической диареи с использованием агонистов α -адренергических рецепторов (например, клонидина), октреотида (аналога соматостатина), связывающих желч-

ные кислоты агентов (например, холестирамина) и семян подорожника (для «закрепления» стула) обсуждается в соответствующих главах настоящего раздела, а также в разделах V и VI.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

В большинстве случаев острая диарея разрешается в течение нескольких дней. Острая диарея инфекционной этиологии в детском возрасте может закончиться летально, привести к иммунодефициту или истощению. Поэтому хотя и редко, но тяжелая дегидратация и гиповолемия могут потребовать интенсивного лечения. Прогноз при хронической диарее обсуждается в главах, посвященных соответствующим заболеваниям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Cohen MB: Bacterial, viral, and toxic causes of diarrhea, gastroenteritis, and anorectal infections. In Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, et al, editors: Yamada's textbook of gastroenterology, ed 6, Hoboken, New Jersey, 2016, John Wiley and Sons Ltd, pp 1196–1248.
- Dupont HL: Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection, *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:1216–1223, 2013.
- Floch MH, Walker WA, Guandalini S, et al: Recommendations for probiotic use-2008, *J Clin Gastroenterol* 42(3 Suppl): S104–S108, 2008.
- Hammer HF, Hammer J: Diarrhea caused by carbohydrate malabsorption, *Gastroenterol Clin North Am* 41:611–627, 2012.
- Schiller LR, Sellin DH: Diarrhea. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Gastroenterology and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Saunders-Elsevier, pp 221–241.
- Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D: Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhea in children, *Aliment Pharmacol Ther* 25:871–881, 2007.
- Tesjeux HL, Briend A, Butzner JD: Oral rehydration solution in the year 2000: pathophysiology, efficacy, and effectiveness, *Baillieres Clin Gastroenterol* 11:509–515, 1997.

Глютеновая болезнь и мальабсорбция

Martin H. Floch

Любое заболевание, оказывающее влияние на переваривание пищи или функцию тонкой кишки, либо нарушающее кровообращение кишечника или его моторику, может приводить к развитию синдрома мальабсорбции. Такими заболеваниями могут быть системные сосудистые, инфекционные и неопластические процессы (рис. 65.1). В этой и других главах этого раздела обсуждаются распространенные заболевания кишечника, которые могут приводить к мальабсорбции.

Глютеновая энтеропатия, или целиакия, — это синдром нарушенного всасывания, возникающий вследствие глютен-зависимого повреждения ворсин и микроворсин кишечника, приводящего к изменению архитектуры ворсин и нарушению их всасывающей способности. Это состояние проявляется классической картиной синдромов мальабсорбции. Если человек, страдающий глютенной энтеропатией, употребляет в пищу продукты, содержащие глютен, у него возникает повреждение эпителия кишечника, нарушается созревание эпителиальных клеток ворсин, развиваются воспаление слизистой кишечника и в различной степени выраженная атрофия слизистой вплоть до полного исчезновения ворсин.

Понимание сути этого классического заболевания позволяет нам лучше понимать функции тонкой кишки в целом и возможные причины нарушения этих функций. Клиническая картина целиакии включает практически все проявления нарушений пищеварения и всасывания в кишечнике, а также разнообразные системные проявления — от поражения кожи до злокачественных опухолей.

Глютеновая энтеропатия впервые описана Samuel Gee в 1888 году, который назвал ее «чрежным недугом». Позднее это заболевание описал Herter в 1908 году. Наконец в 1950 году Dicke с коллегами выяснили, что после исключения из пищи зерна симптомы заболевания исчезают. Термин «целиакия» следует использовать только в случаях, когда причиной заболевания является глютен. У некоторых пациентов развивается «рефрактерная спру», при которой исключение глютена не купирует имеющиеся симптомы. Другими терминами, связанными с этим заболеванием, являются «идиопатическая стеаторея» и «глютеновая спру».

Целиакия встречается повсеместно, этим заболеванием страдает около 1% людей. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в Ирландии, однако не так давно достаточно высокий ее уровень отмечен также в Италии. Глютеновая энтеропатия встречается преимущественно в Европе, Северной и Южной Америке, Восточной Азии и Австралии.

При попадании глютенов, содержащихся в пшенице, ржи или ячмене, в слизистую кишечника из них образуются *гландины*, вызывающие повреждение слизистой. Генетические исследования показали, что у лиц, страдающих этим заболеванием, присутствуют аллели генов, кодирующие белки HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Однако у многих людей, имеющих эти гены, заболевание не развивается. Пациенты с целиакией нормально переносят овес, который содержит некоторые биохимические продукты, имеющиеся и в других зерновых. Наряду с продуктами из овса пациенты без вреда для кишечника могут употреблять рис, кукурузу, сорго и просо.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

На рисунке 65.2 показаны всевозможные проявления, симптомы и признаки целиакии и тяжелых нарушений кишечного всасывания. Кардинальная картина в виде потери веса, связанной со стеатореей, встречается лишь изредка. В современных условиях доступности самых разнообразных продуктов врач должен исключать целиакию в случаях, когда у пациента развивается анемия, остеопороз, необъяснимая диарея или дефицит витаминов, причем потеря веса при этом может быть не всегда. Сегодня доступны многочисленные серологические тесты, поэтому латентная целиакия у пациентов с такими состояниями, как скрытая анемия, остеопороз или некоторые злокачественные новообразования, стала диагностироваться чаще.

ДИАГНОСТИКА

Сывороточные исследования значительно расширили наши возможности ранней диагностики целиакии и синдромов мальабсорбции. Определение антител (иммуноглобулинов класса A) к эндомизию и тканевой трансглутаминазе характеризуется чувствительностью и специфичностью, приближающейся к 98%. Определение антигландиновых антител (IgA и IgG) отличается меньшей чувствительностью и специфичностью, однако более информативно.

Стандартом диагностики глютенной энтеропатии является гистологическое подтверждение повреждения слизистой тонкой кишки. Если раньше биопсия выполнялась с использованием аспирационных зондов и капсул, и именно она позволяла нам понять суть заболевания, сегодня биопсия выполняется только эндоскопически. Для поста-

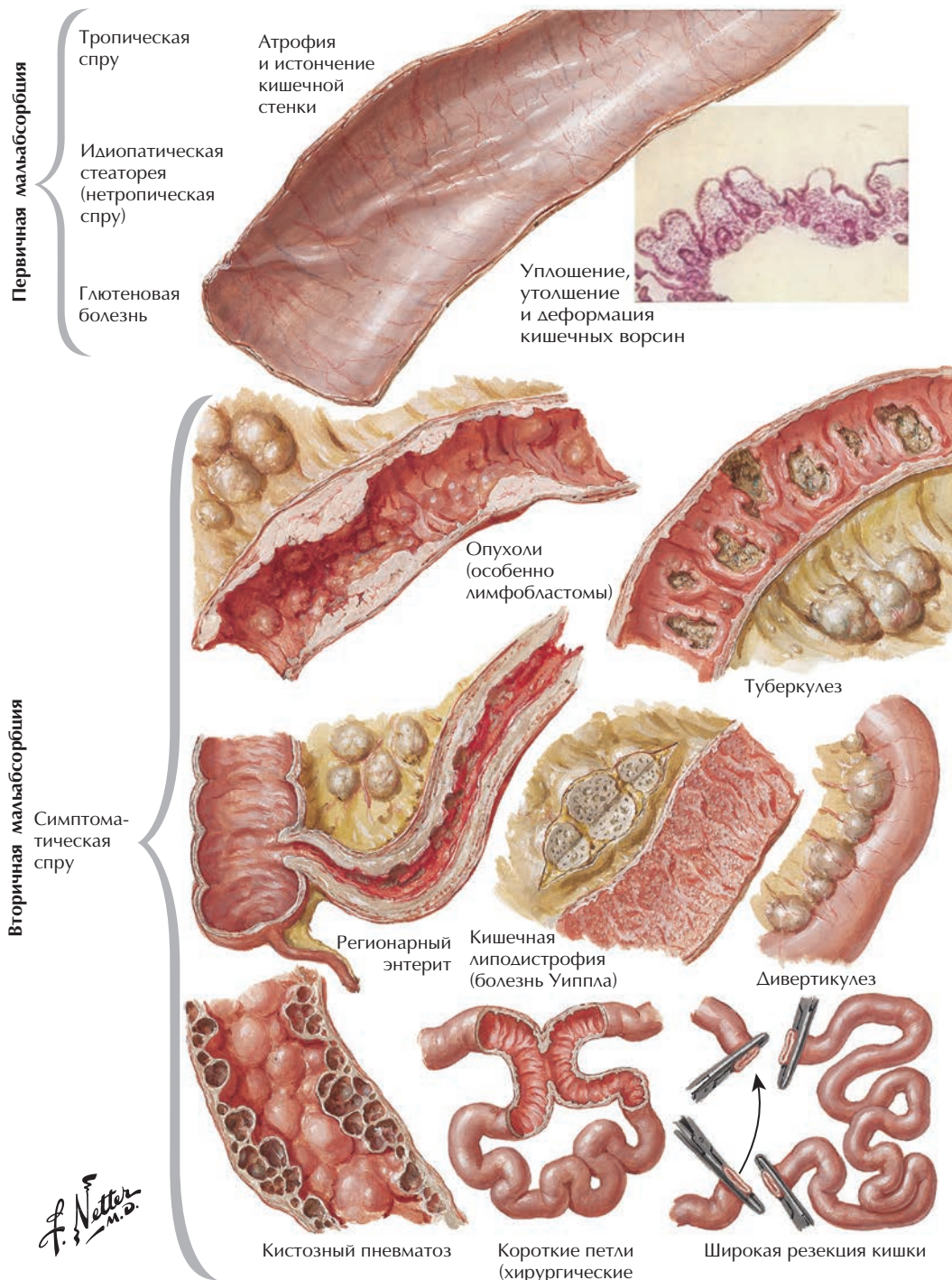


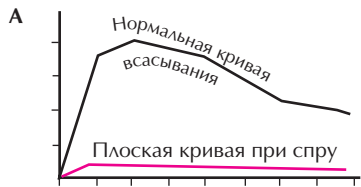
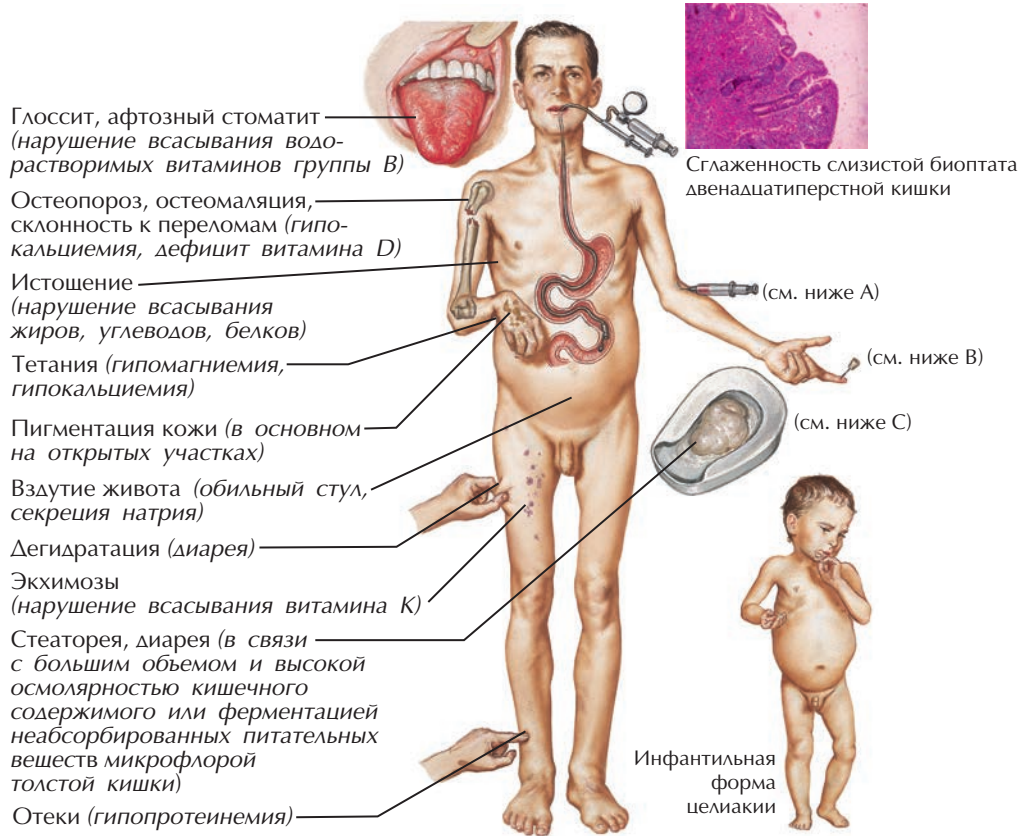
Рисунок 65.1. Мальабсорбция и глютенная болезнь: первичная и вторичная мальабсорбция.

новки диагноза биопсия должна выполняться не выше 2–3 сегментов двенадцатиперстной кишки, поскольку выше гистологическая картина будет искажена большим числом кишечных желез. Кроме того, для исследования необходим образец адекватного размера. Гистологическая картина целиакии неспецифична — воспалительные изменения или атрофия ворсин встречаются и при других заболеваниях, например тропической спру или инфекционных энтеропатиях. Выраженные признаки воспаления могут наблюдаться и при лимфопролиферативных заболеваниях.

Поэтому поставить диагноз целиакии непросто, хотя в последнее время дополнительным инструментом, помогающим в сложных случаях, стала капсульная эндоскопия.

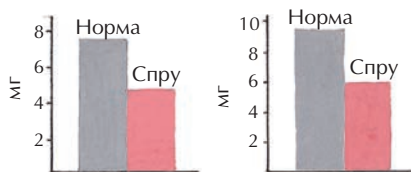
Другие методы оценки всасывания в кишечнике, например 72-часовой сбор стула для оценки всасывания жиров и тест на всасывание D-ксилозы (см. главу 56), могут быть информативны при спорных серологических признаках. Лучевые методы исследования занимали особое место в диагностике целиакии раньше, когда мы еще не так много знали об этом заболевании. Сегодня же они используются реже

Физикальные признаки



В абсорбционных тестах (с глюкозой, витамином А, D-ксилозой, аминокислотами, радиоактивными триолеиновой и олеиновой кислотами) формируется плоская кривая

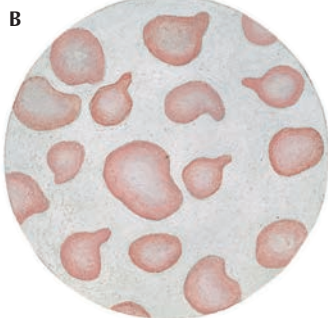
Лабораторные данные



Низкий уровень белка (нарушение всасывания белков)
Низкий уровень кальция (нарушение всасывания Ca + потеря Ca со стулом, + образование нерастворимых солей с неабсорбированными жирными кислотами)

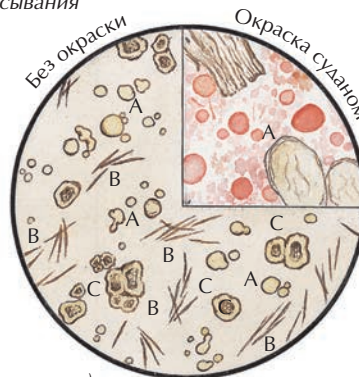


Рентгенография – типичная «дефицитарная» картина с прерыванием и флоктуацией колонны бария



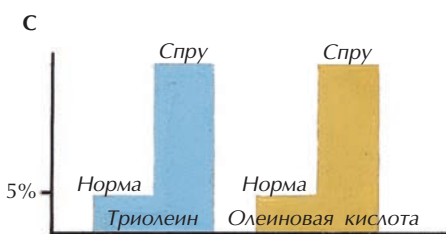
Макроцитарная гиперхромная анемия (нарушение всасывания витамина B12 и фолиевой кислоты)

и/или
Микроцитарная гипохромная анемия (нарушение всасывания железа и белка)



Исследования кала выявляет избыточное содержание:
А – нейтральных жиров
В – кристаллов жирных кислот
С – мыл

F. Netter M.D.



Абсорбционные тесты с радиоактивными триолеиновой и олеиновой кислотами (увеличение выделения обеих кислот с калом)

Рисунок 65.2. Симптомы и признаки мальабсорбции.

и в основном для диагностики заболеваний, вторичных по отношению к глютенной энтеропатии (например, злокачественных опухолей), или других причинных факторов (например, коллагенозов). Диагноз глютенной энтеропатии сегодня ставится на основании результатов серологического и гистологического исследования, сочетающихся с клинической картиной мальабсорбции. Наконец, многие клиницисты считают, что обязательным критерием является обратное развитие всех первичных и вторичных патологических изменений после назначения безглютеновой диеты.

Герпетиформный дерматит — кожное заболевание, характеризующееся появлением симметричных папулезно-везикулезных высыпаний на разгибательных поверхностях конечностей, туловище, ягодичах, шее и волосистой части головы. Заболевание обычно манифестирует в зрелом возрасте и у 80% пациентов ассоциировано с глютенной энтеропатией, однако страдают этим поражением кожи менее 10% пациентов с глютенной энтеропатией.

Другим ассоциированным с целиакией заболеванием является микроскопический колит, хотя эта ассоциация спорадическая и описана в т.ч. в случаях, когда признаков целиакии не было. Наиболее грозной ассоциацией является повышенная заболеваемость пациентов с целиакией лимфомой и другими злокачественными заболеваниями. Поэтому каждый такой пациент требует особого внимания.

Клинический интерес представляют два состояния, напоминающие истинную целиакию. В первую очередь это тропическая мальабсорбция, встречающаяся в различных странах Азии и Африки. У этих пациентов развивается аналогичная целиакии картина мальабсорбции.

ЛЕЧЕНИЕ И ВЕДЕНИЕ

Лечение целиакии заключается в безглютеновой диете. Других методов лечения не существует. Исключение глютенов из пищи является обязательным. Во всех диетических руководствах представлены четкие рекомендации, касающиеся этого вопроса. Образовано Общество помощи больным целиакией, в задачи которого входит содействие пациентам в приобретении подходящих продуктов питания и соблюдении диетических рекомендаций. Уже многократно было показано, что при попадании в тонкую кишку продуктов из пшеницы, ржи или ячменя поражение кишечника развивается буквально в течение нескольких часов. Поэтому у пациента может развиться обострение, когда он по ошибке примет продукт, содержащий любые из причинных злаков. Диетологи хорошо знакомы с этим заболеванием и имеют все необходимые обучающие материалы для лечения этих пациентов.

При рефрактерном течении заболевания некоторые клиницисты добавляют к лечению глюкокортикоиды.

Если пациент сильно истощен, необходима заместительная терапия, включающая витамины и специальные формы

железа или витамина В₁₂ (или фолиевой кислоты) для коррекции анемии. Недостаточность питания описана у многих пациентов с этим заболеванием, и заместительная терапия может включать все возможные питательные компоненты.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Пациенты, придерживающиеся строгой безглютеновой диеты, имеют нормальную продолжительность жизни, однако если пациент не придерживается ее или если течение осложняется развитием злокачественной опухоли, прогноз становится серьезным, а уровень летальности — высоким. Злокачественные новообразования развиваются примерно у 3% пациентов с глютенной энтеропатией — это очень большая цифра. Риск умереть от рака должен быть достаточным стимулом для пациента, чтобы строго следовать диете, однако низкая комплаентность пациентов все же часто превалирует. Многие пациенты не придерживаются диеты, потому что у них нет жалоб. Однако высокая частота ассоциированных злокачественных опухолей и скрытых форм заболевания свидетельствуют о том, что безглютеновая диета необходима для снижения заболеваемости и смертности абсолютно у всех пациентов с глютенной энтеропатией. Важно помнить, что у многих пациентов заболевание остается бессимптомным, а симптомы могут развиваться только при появлении каких-либо осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Benson JA, Culver PJ, Ragland S, et al: The d-xylose test in malabsorption syndromes, *N Engl J Med* 256:335–338, 1957.
- Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, et al: Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity, *Am J Gastroenterol* 107:1898–1906, 2012.
- Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al: Celiac disease—associated disorders and survival, *Gut* 35:1215–1220, 1994.
- DuBois RN, Lazenby AJ, Yardley JH, et al: Lymphocytic enterocolitis in patients with «refractory sprue», *JAMA* 262:935–938, 1989.
- Ghoshal UC, Mehrotra M, Kumar S, et al: Spectrum of malabsorption syndrome among adults & factors differentiating celiac disease and tropical malabsorption, *Indian J Med Res* 36:451–459, 2012.
- Green PH, Cellier C: Celiac disease, *N Engl J Med* 357:1731–1743, 2007.
- Holmes GK, Stokes PL, Sorahan TM, et al: Celiac disease, gluten-free diet, and malignancy, *Gut* 17:612–618, 1976.
- Kelly CP: Celiac diseases. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Saunders-Elsevier, pp 1849–1872.
- London KE, Scott H, Hansen T, et al: Gliadin-specific HLA-DQ restricted T-cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients, *J Exp Med* 178:187–192, 1993.
- Ramakrishna BS: Tropical diarrhea and malabsorption. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Saunders-Elsevier, pp 1873–1885.

Болезнь Уиппла

Martin H. Floch

Болезнь Уиппла — это системное инфекционное заболевание с преимущественным поражением тонкой кишки и его лимфатической системы, а также характеризующееся многочисленными внекишечными проявлениями, похожими на классическую глютеную энтеропатию (рис. 66.1). Этот клинический синдром впервые описал Джордж Уиппл в 1907 году, однако полное понимание сущности заболевания и возможностей его лечения пришло только после открытия в 1991 и 1992 годах возбудителя — бактерии *Tropheryma whippeli*. Секвенирование рибосомальной РНК показало, что *T. Whippeli* — это новый вид актиномицетов, не очень похожий на других представителей этого рода. Пути инфицирования этим микроорганизмом до конца не ясны, скорее всего бактерия передается оральным путем.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В литературе описано около 700 случаев болезни Уиппла, многие из которых были зарегистрированы в штате Коннектикут. Однако клиническая картина синдрома настолько классическая, а лечение простое, что это заболевание необходимо включать в любой дифференциально-диагностический ряд в случаях, когда перед нами пациент мужского пола с синдромом мальабсорбции. По неизвестным причинам болезнь Уиппла чаще встречается у мужчин.

Частым внекишечным проявлением заболевания является *артрит*. Пациенты могут обращаться за медицинской помощью по поводу воспаления суставов, которое может сочетаться с любым проявлением синдрома мальабсорбции. Обычно это стеаторея, но также может встречаться потеря веса и анемия. На ранней стадии заболевания артрит может сочетаться с болью и вздутием живота. Пациент вряд ли сможет правильно описать стеаторею, однако может сообщать о диарее. Примерно 95% пациентов с болезнью Уиппла теряют в весе, у 78% развивается диарея, у 65% — артралгии, у 60% — боль в животе. Нередко артралгии появляются задолго (несколько лет) до других проявлений заболевания. Поскольку микроорганизм вызывает липодистрофию и поражает лимфоузлы, часто отмечается лимфаденопатия.

При физикальном исследовании может выявляться болезненность при пальпации живота, гиперпигментация кожи и лихорадка. При прогрессировании заболевания у пациента могут быть яркие признаки нарушения питания. Нередко это связано с тем, что диагноз ранее так и не был установлен, а наблюдаемые изменения связывались со старе-

нием и артритом. Во многих публикациях описываются поражения центральной нервной системы с неврологическими проявлениями, а также признаки возрастных изменений ЦНС — деменция, офтальмоплегия и миоклонусы. Описаны случаи поражения сердечно-сосудистой системы, а *post mortem* у пациентов часто обнаруживаются фибринозный перикардит и эндокардит.

Артралгии являются первичными внекишечными проявлениями болезни Уиппла и часто развиваются за много лет до появления развернутой картины этого заболевания. Артралгии в основном носят мигрирующий характер, при этом признаки воспаления суставов обычно выражены минимально. При исследовании синовиальной жидкости можно обнаружить причинный микроорганизм и макрофаги с липидными включениями.

ДИАГНОСТИКА

Если вы встречаете пациента мужского пола с артралгиями, всегда помните о таком заболевании, как болезнь Уиппла. Этот единственный симптом может предшествовать развернутой клинической картине мальабсорбции. В дифференциально-диагностический ряд включаются все заболевания, которые приводят к развитию мальабсорбции, стеатореи и потере веса. То же самое можно сказать и об артралгиях.

Если врач подозревает у пациента болезнь Уиппла, диагноз подтверждается результатами биопсии тонкой кишки. Все результаты исследований, положительные при других синдромах мальабсорбции, могут быть положительными и при болезни Уиппла, поэтому диагностическое значение имеет только биопсия. При окрашивании периодной кислотой и реактивом Шиффа (PAS) в препарате хорошо видны заполненные липидами макрофаги. Аналогичные депозиты липидов обнаруживаются в лимфоузлах. Причинный микроорганизм можно увидеть при электронной микроскопии. При отсутствии лечения заболевание может закончиться фатально, поэтому врач всегда должен помнить о таком диагнозе, как болезнь Уиппла.

ЛЕЧЕНИЕ

После открытия этиологии болезни Уиппла у большинства пациентов оказалась эффективна антибактериальная монотерапия, однако заболевание часто рецидивировало. Жизнедеятельность *T. Whippeli* похожа на микобактерии и других

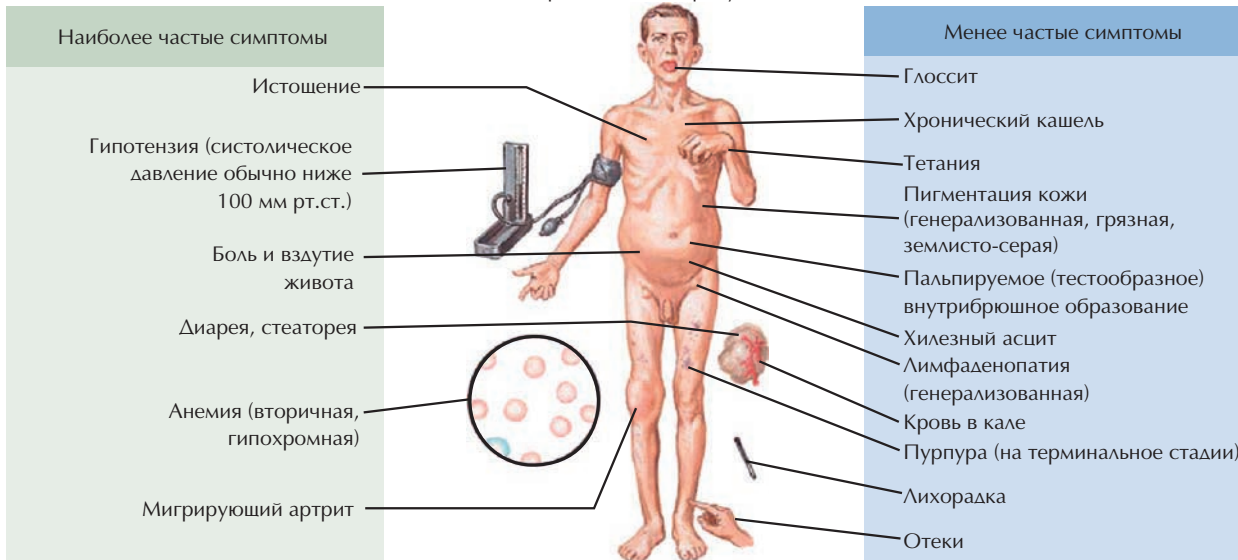
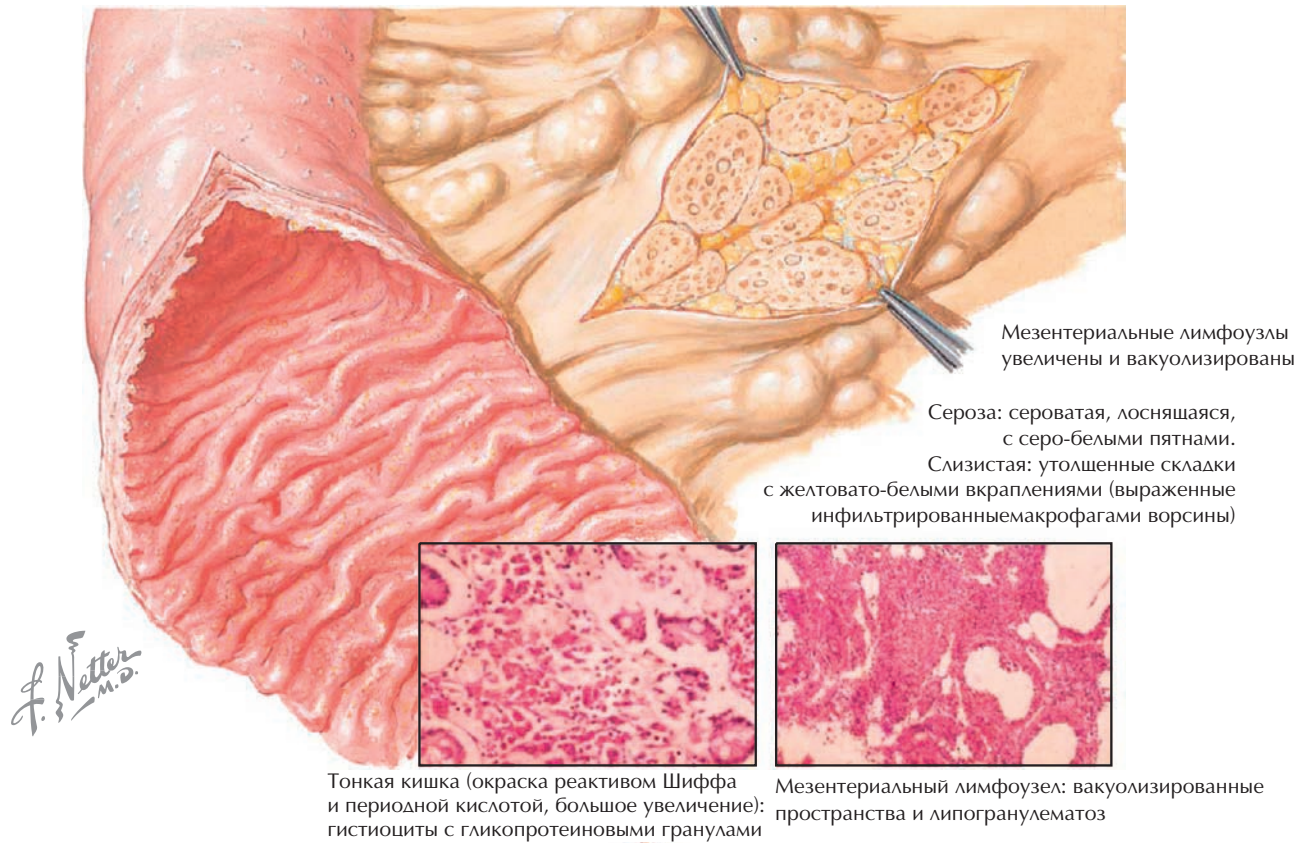


Рисунок 66.1. Болезнь Уиппла.

возбудителей хронических инфекций. Современные рекомендации (наиболее эффективная схема) включают сочетание первичной и продленной терапии. Эта схема включает бензилпенициллин плюс стрептомицин 6–24 млн. ед. в сутки внутривенно и 1 г внутримышечно в течение 10–14 дней. Альтернативой для пациентов с аллергией на пенициллин является цефтриаксон 2 г/сутки внутривенно в течение того же периода времени. Продленная терапия назначается для профилактики рецидива и включает триметоприм-сульфаметоксазол 160–800 мг внутрь 2–3 раза в сутки в течение по меньшей мере одного года. Первоначально препаратом выбора был тетрациклин, однако на фоне его приема ча-

сто наступал рецидив, и в настоящее время он не является препаратом первой линии. В связи с аллергиями и чувствительностью к некоторым антибиотикам в литературе описаны и другие схемы антибактериальной терапии. Если вы планируете назначить лечение своему пациенту, ознакомьтесь с первыми двумя источниками в списке литературы.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

В то время, когда болезнь Уиппла была впервые описана и до появления антибиотиков она являлась прогрессирующим и фатальным заболеванием. Сегодня эта болезнь излечима.

Нормальная дефекация и патофизиология недержания кала

Martin H. Floch

НОРМАЛЬНАЯ ДЕФЕКАЦИЯ

Перистальтическая волна, перемещающая кишечное содержимое из левой половины ободочной кишки в прямую, обычно рассматривается лишь как начальный феномен в последовательности событий, составляющих дефекацию (рис. 84.1).

Позывы к дефекации, появляющиеся при заполнении прямой кишки, в норме возникают с интервалами от нескольких раз в день до одного раза в 4–5 дней. Когда объем содержимого прямой кишки достигает примерно 400 мл, позывы к дефекации у здорового человека с нормальными нервами и рефlekсами становятся практически неконтролируемыми. У большинства людей позывы возникают ежедневно, обычно в утренние часы после завтрака, после пробуждения, вставания с кровати и начала движений. Прием

пищи и жидкостей активирует *объемную перистальтику* (желудочно-ободочный рефлекс). Повышение давления в прямой кишке сопровождается реципрокным расслаблением анальных сфинктеров, которому может противодействовать произвольное сокращение наружного сфинктера, что позволяет задержать акт дефекации. Длительная задержка может вызвать временное ослабление интенсивности позывов. Весь акт дефекации представляет собой серии сокращений и расслаблений мышц прямой кишки и таза.

Во время акта дефекации человек обычно занимает положение сидя, в котором повышается эффективность рефлекторного сокращения задней группы мышц бедра. В этом положении обеспечиваются более оптимальные условия для поддержания повышенного внутрибрюшного давления, что достигается сокращением и фиксацией диафрагмы, перекрытием входа в гортань и сокращением мышц брюшной

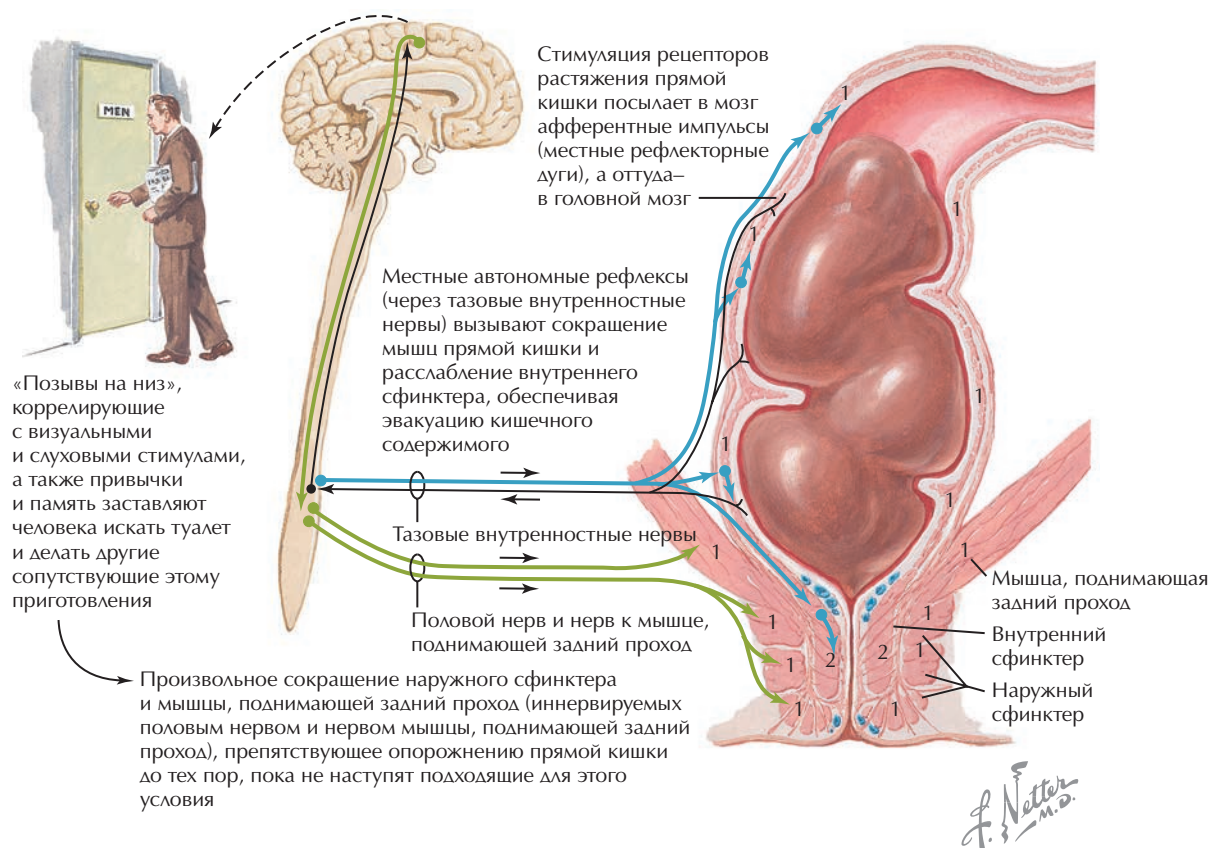


Рисунок 84.1. Последовательность событий, сопутствующих акту дефекации.

стенки. Произвольно сокращенный наружный сфинктер расслабляется, и фекальные массы изгоняются из прямой кишки за счет усиленного сокращения ее стенки, приводящего к повышению давления в кишке до 100–200 мм рт. ст. Одновременно сокращаются мышцы тазового дна, еще более увеличивающие внутрибрюшное давление. Содержимое левой половины ободочной кишки или его часть эвакуируется в течение одной продолжительной волны сокращения, либо после этого аноректальная мускулатура возвращается в обычное состояние и цикл повторяется после того, как сокращение ободочной кишки приведет к новому заполнению прямой кишки.

Эта сложная функция обеспечивается интегрированной работой нейронов моторной коры, симпатических и парасимпатических путей и многочисленных рефлекторных механизмов (рис. 84.2). Электромиографические исследования показывают, что мышцы тазового дна во время дефекации действуют как единая мышца и что аноректальный угол, создаваемый лобково-прямокишечной мышцей, приводит к функциональной obturации прямой кишки и препятствует недержанию стула.

Заболевания и нарушения работы анального сфинктера, прямой кишки и анальная манометрия обсуждаются в главе 104.

НЕДЕРЖАНИЕ КАЛА

После пересечения спинного мозга выше уровня отхождения поясничных симпатических нервов в период спинального шока, наступающего сразу после этого и продолжающегося несколько недель, мышцы прямой кишки и сфинктеры полностью парализуются, и развивается недержание кала (рис. 84.3). Затем тонус сфинктеров возвращается, и дефекация происходит рефлекторно под управлением пояснично-крестцового центра. Поскольку произвольное сокращение наружного сфинктера более невозможно, а импульсы вследствие растяжения прямой кишки не достигают головного мозга, пациент больше не может контролировать акт дефекации. Это достаточно сложная для пациентов с параличом проблема, которая обычно решается регулярными клизмами и пальцевой эвакуацией содержимого прямой кишки.

При повреждении конского хвоста и нарушении крестцовой иннервации рефлекторные дуги прерываются и дефекация становится автономной либо начинает регулироваться только внутренними механизмами кишки. У таких пациентов прямая кишка все еще отвечает на растяжение, однако сила ее сокращений снижается, а реципроктная релаксация и без того расслабленных сфинктеров обеспечивает эвакуацию содержимого прямой кишки. Если повреждение происходит ниже уровня отхождения поясничных симпатических нервов, некоторое чувство наполнения прямой кишки может сохраняться, а сохранение симпатических связей при отсутствии крестцовых нервов может способствовать некоординированности сокращений прямой кишки.

Самого по себе заполнения прямой кишки недостаточно для появления позывов к дефекации. Содержимого должно быть достаточно много, чтобы превысить некоторое по-

роговое значение растяжения, индивидуальное для каждого человека. У многих пациентов, не имеющих нарушений дефекации, при пальцевом исследовании прямой кишки в ее просвете определяется значительное количество содержимого различной консистенции. Однако накопление большого количества содержимого в растянутой прямой кишке, особенно у лиц пожилого возраста, говорит о нарушении тонуса ректальной мускулатуры, которое может быть связано с установившейся привычкой игнорировать или подавлять позывы к дефекации либо с дегенерацией нервных и мышечных механизмов, участвующих в акте дефекации. Болезненные поражения анального канала (язвы, трещины, тромбированные геморроидальные вены) препятствуют нормальной дефекации, вызывая спазмирование сфинктеров и приводя к произвольному защитному подавлению дефекации.

На дефекацию в значительной степени влияют пищевые факторы. У лиц, потребляющих с пищей большое количество волокон (30–50 г ежедневно), стул будет мягким, а дефекация легкой, тогда как у лиц, потребляющих мало волокон, объем стула будет небольшим, он будет твердым и нечастым. Тип волокон также влияет на характер стула и дефекации. Большое содержание нерастворимых волокон, как, например, в африканских маисовых диетах, приводит к формированию мягкого и водянистого стула, тогда как большое содержание растворимых волокон увеличивает газообразование в кишечнике и ведет к формированию более мягкого, гелеподобного стула.

Растяжение прямой кишки нередко провоцирует повторяющиеся, практически постоянные позывы к дефекации (тенезмы), однако очень твердая консистенция кала не позволяет ему в достаточной мере деформироваться, чтобы пройти через сфинктеры прямой кишки. Если проблема не решается инстилляцией в прямую кишку масла или поверхностно-активных веществ, например натрия диоктилсульфосукцината (докузата натрия), нередко необходимо ручное опорожнение прямой кишки.

Постоянные позывы к дефекации при отсутствии в прямой кишке содержимого могут быть вызваны внешним сдавлением прямой кишки, новообразованиями ее стенки и очень часто воспалением слизистой прямой кишки.

Неудержание кала развивается при утрате произвольного контроля работы наружного сфинктера в связи с большим объемом кишечного содержимого, одномоментно покидающего прямую кишку (см. главу 107). Чаще всего это происходит при быстром и внезапном транзите кишечного содержимого. Быстрый транзит содержимого кишечника может наблюдаться при инфекционных диареях и синдроме раздраженной кишки. Неудержание также может быть вызвано повреждением анального сфинктера или тазовых мышц (см. главы 104 и 105). Недержание кала, непроизвольная дефекация в общей популяции встречаются с частотой 7% в виде мазания и менее 1% в виде настоящего недержания, хотя частота этого состояния среди пациентов, нуждающихся в постоянном домашнем уходе, достигает 50%. Мазание стула обычно бывает при тех или иных расстройствах работы сфинктера, тогда как выраженное недержание является результатом повреждения анального сфинктера или тяжелого нарушения его иннервации.

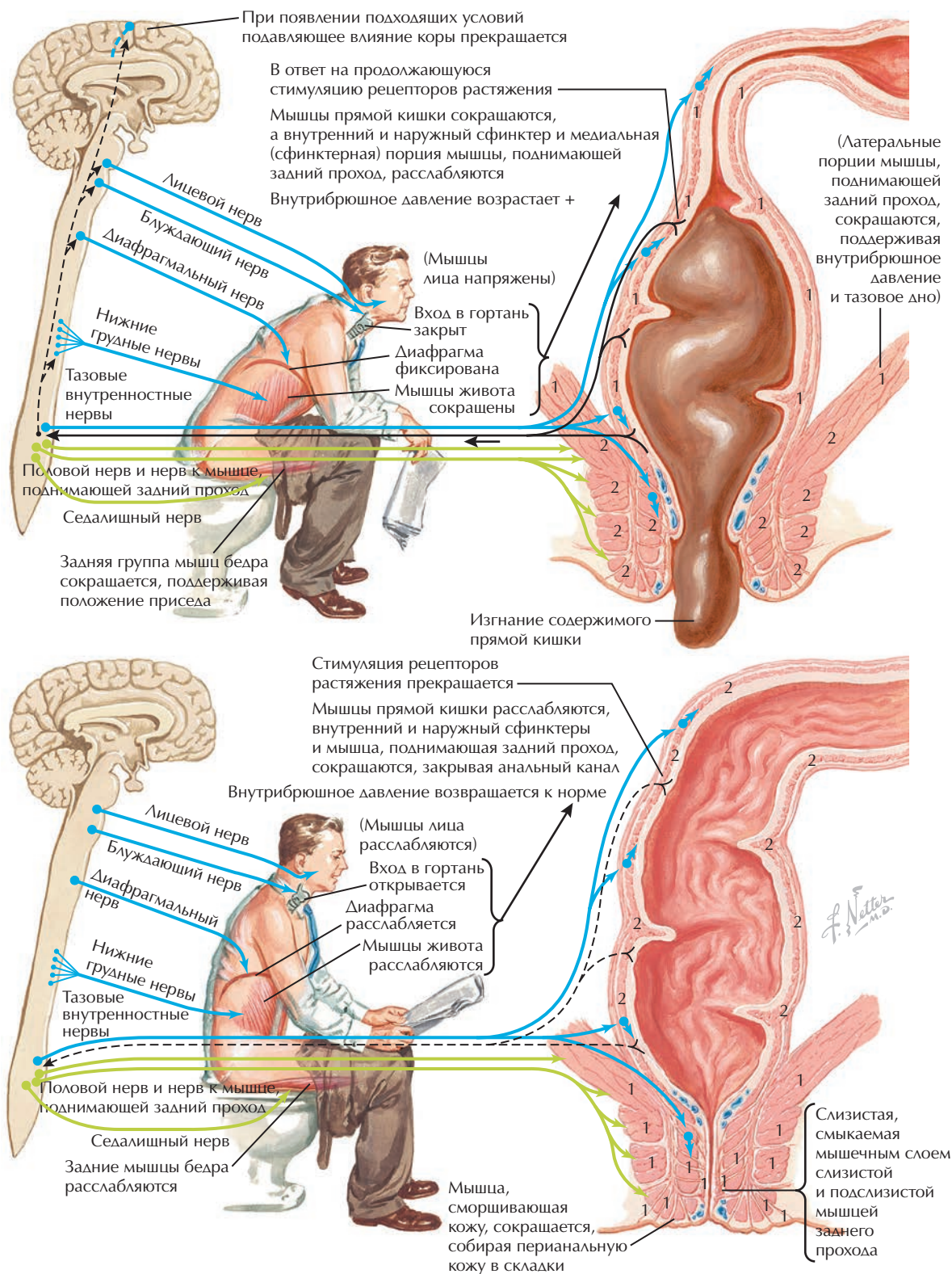


Рисунок 84.2. Нейрональные функции и анатомические корреляции при дефекации.

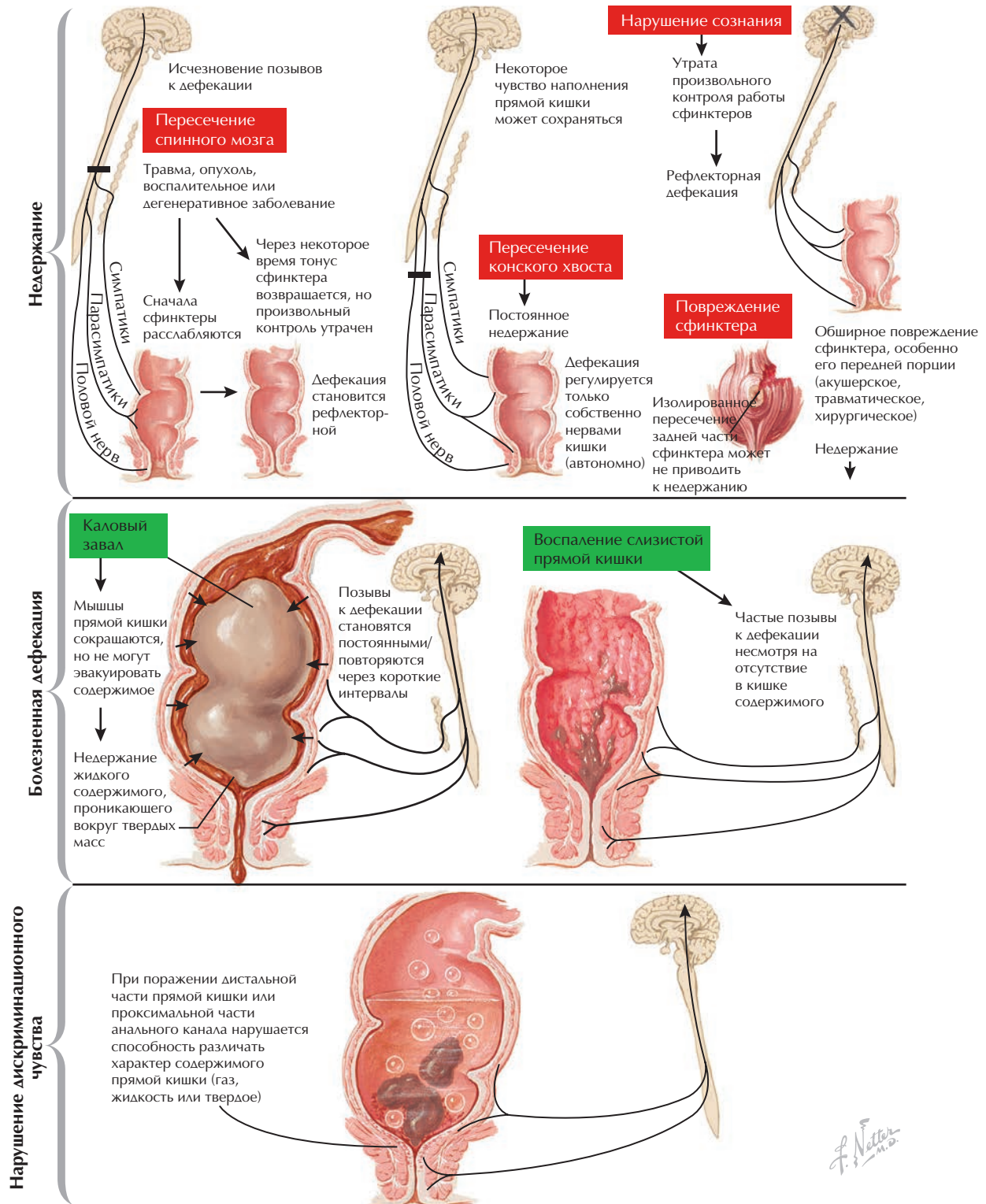


Рисунок 84.3. Патофизиология дефекации.

Детальное обследование пациентов включает физикальное исследование анального кольца. Если видимой патологии не обнаруживается, могут быть показаны магнитно-резонансная томография таза, дефекография с барием, УЗИ анальной зоны или анальная манометрия. При наличии показаний к операции могут быть показаны электромиография и оценка латентности моторных потенциалов полового нерва. Такие исследования выполняются далеко не во всех клиниках, а зачастую доступны только в крупных университетских и исследовательских центрах (см. Дополнительные источники).

Лечение недержания стула зависит от причины, его вызвавшей. Если это заболевания анального канала, лечение обсуждается в главах, посвященных соответствующим заболеваниям. Другие причины также обсуждаются в тематических главах, посвященных конкретным заболеваниям, при многих из которых чаще всего назначается пробное лечение дифеноксилатом или лоперамидом. В зависимости от выраженности недержания пациенты могут пользоваться анальными пробками или памперсами. Исследования показывают, что памперсы, часто используемые для ухода на дому, помогают снизить частоту недержания у пациентов, у которых точная причина этой проблемы не определена.

Попытки формирования биологической обратной связи для контроля за опорожнением прямой кишки бывают эф-

фективны не всегда, однако они, как правило, эффективны в случаях, когда проблема заключается в слабости тазовой мускулатуры.

Наконец, существуют и хирургические альтернативы, направленные на укрепление соответствующих мышц или обход прямой кишки путем формирования стомы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Bharucha AE, Hasler WL: Motility of the small intestine and colon. In Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, et al, editors: *Yamada's textbook of gastroenterology*, ed 6, Hoboken, New Jersey, 2016, John Wiley and Sons Ltd, pp 367–389.
- Bharucha AE, Wald A: Anorectal disease. In Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, et al, editors: *Yamada's textbook of gastroenterology*, ed 6, Hoboken, New Jersey, 2016, John Wiley and Sons Ltd, pp 1629–1652.
- Dinning PG, Costa M, Brookes SJH: Colonic motor and sensory function. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Saunders-Elsevier, pp 1696–1712.
- Rao SSC, American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee: Diagnosis and management of fecal incontinence, *Am J Gastroenterol* 99:1585–1604, 2004.
- Wald A: Clinical practice. Fecal incontinence in adults, *New Engl J Med* 356:1648–1655, 2007.

Констипация

Martin H. Floch

Под констипацией, или запором, обычно понимается урежение стула менее трех раз в неделю. Однако если рассматривать запор как «функциональное расстройство», то, в соответствии с Римскими критериями II, определение будет гласить, что диагноз запора можно выставить только тогда, когда его симптомы продолжают в течение последнего года по меньшей мере 12 недель и в дополнение к этому присутствуют еще два из следующих критериев: напряжение при дефекации, комкообразный или твердый стул, чувство неполной эвакуации, чувство закупорки прямой кишки и частота дефекаций менее трех раз в неделю.

Запор — это прежде всего симптом. Поэтому и интерпретация его в отношении частоты и характера стула зачастую субъективна.

Исследования в США показывают, что ежегодно за медицинской помощью по поводу запора обращаются около 2,5 млн. человек. Большинство людей, живущих в индустриально развитых странах, ходят в туалет один раз в день, а объем стула у них составляет 120–130 г. Однако это строго индивидуальные показатели. Обычно объем стула связан с временем транзита пищи по кишечнику, а у большинства пациентов с запорами пассаж содержимого по ободочной кишке часто замедляется.

Причины и патофизиологические механизмы, приводящие к запорам, можно разделить на шесть групп: (1) неадекватное потребление пищевых волокон, (2) запор, индуцированный приемом лекарств, (3) метаболические и эндокринные проблемы, (4) неврологические проблемы, (5) местные и системные заболевания с вовлечением кишечника и (6) функциональное расстройство или синдром раздраженной кишки (СРК) (рис. 85.1).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поскольку запор — это субъективный симптом, пациенты могут описывать его совершенно по-разному. Однако, согласно определению, стул должен быть нечастый и необильный. Симптом необходимо сопоставить с его причиной. Если пациент во всех остальных отношениях здоров, запор может быть частью функционального желудочно-кишечного расстройства, проявляющегося в т. ч. и другими симптомами, ни один из которых не имеет органической причины. Если причина запора органическая, другие симптомы могут быть обусловлены тем или иным метаболическим, неврологическим или местным заболеванием. Например, у пациен-

та с болезнью Паркинсона запору будет сопутствовать тремор. Если запор сопровождается выраженными болевыми ощущениями в аноректальной области, будут признаки того или иного заболевания анального кольца. У пациента с тяжелым гипотиреозом наряду с запором будут жалобы на слабость и другие симптомы этого эндокринного заболевания.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика определяется данными анамнеза и физикального исследования. Если есть явное сопутствующее заболевание, то запор может объясняться этой причиной. Если признаков такого заболевания нет, обследования пациента включают сбор анамнеза, колоноскопию или исследование с барием, определение времени транзита контрастных маркеров или скинтиграфию толстой кишки. Тщательное обследование аноректальной зоны включает ее визуальный осмотр и при необходимости манометрию и дефекографию.

Значение оценки *времени транзита* заключается в разграничении функциональных и органических причин запора. Время транзита оценивается достаточно просто: пациент принимает рентгеноконтрастные зид-маркеры, транзит которых по кишечнику оценивается путем простой рентгенографии в течение пяти дней. Метод позволяет выявить замедление транзита по кишечнику или выявить участок обструкции, требующий дальнейшего обследования.

ЛЕЧЕНИЕ И ВЕДЕНИЕ

Если запор имеет органические причины, то лечить нужно эти причины. Отменить прием препаратов, которые могут вызывать запор, зачастую невозможно, поскольку пациент в них нуждается, и тогда нужно лечить сам запор даже если пациент продолжит прием таких препаратов, например наркотических обезболивающих. Лечение запора заключается в диете, коррекции поведенческих нарушений, фармакотерапии либо операции. Препараты, используемые для лечения запоров, описаны в главе 86 (см. табл. 86.1).

Если запор вызван недостаточностью в пище волокон, результаты *диетотерапии* обычно оказываются хорошими. Если пациент хорошо переносит пищевые волокна, то их содержание в пище следует увеличить до 20–25 г. Вводить в пищу волокна следует постепенно. Продукты, отличающиеся большим содержанием пищевых волокон, описаны в главе 188. В зависимости от рода занятий и пищевых привычек

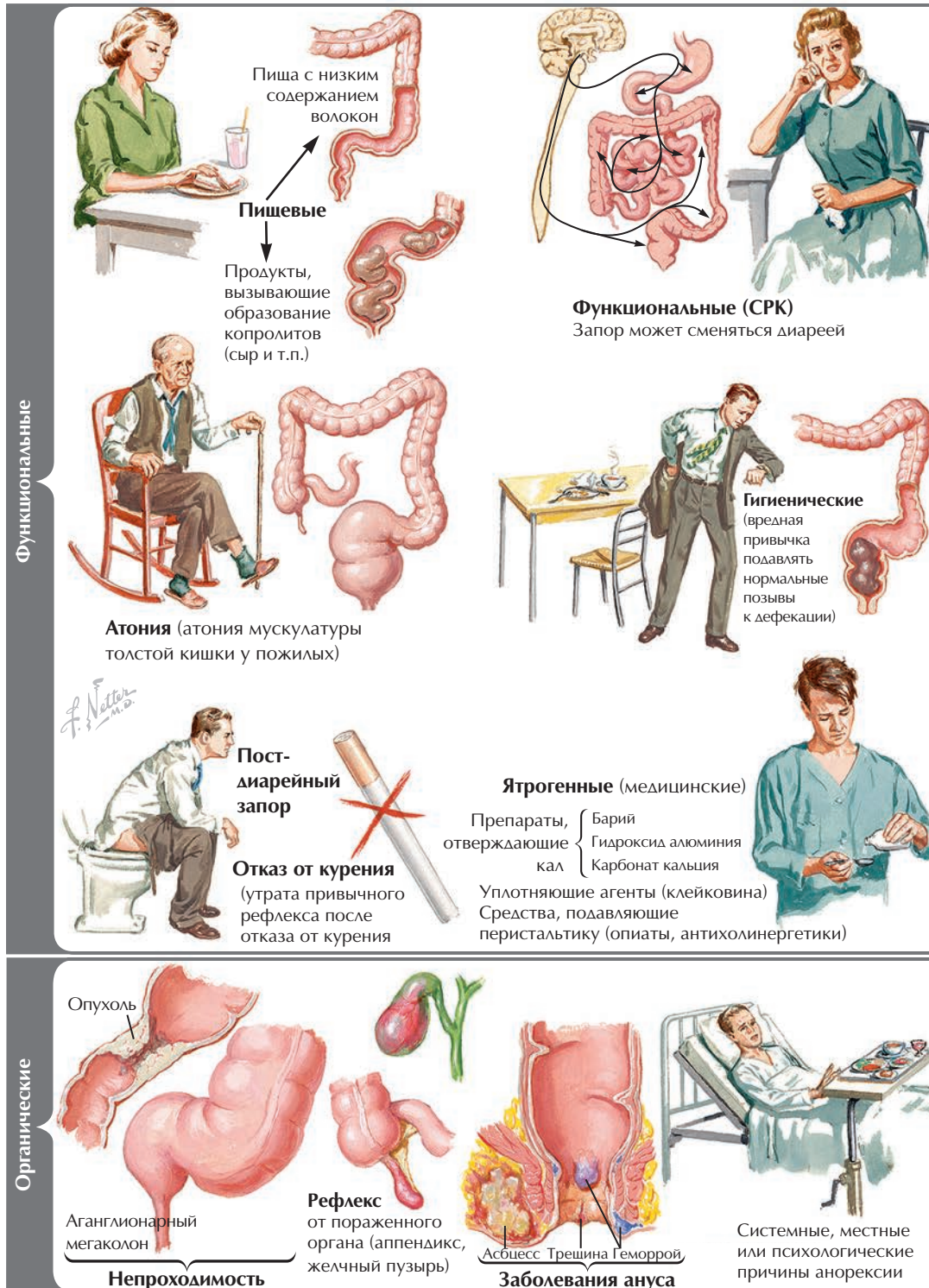


Рисунок 85.1. Функциональные и органические причины запоров.

пациента обычно высоковолокнистые зерновые продукты рекомендуется употреблять по утрам. Рекомендуется также употреблять больше фруктов, овощей и зерновых. Высоковолокнистые каши из зерновых на завтрак плюс 4–5 порций фруктов или овощей в течение дня без труда позволит добиться суточного потребления волокон в объеме необходимых для нормальной работы толстой кишки 25 граммов.

Если высоковолокнистая диета не позволяет решить проблему, может или должна быть назначена *фармакотерапия*. Список применяемых с этой целью препаратов представлен в любом руководстве и все они подразделяются на семь категорий: формообразующие препараты, препараты для смягчения стула, лубриканты, солевые препараты, стимуляторы, гиперосмолярные агенты и прокинетики (см. главу 86). Выбрать правильную комбинацию препаратов бывает порой нелегко. Многообещающими в этом отношении препаратами стали антагонисты 5-НТ₄, последний из которых, тегасерод (Зелнорм), однако, был удален с рынка в США, хотя и помогал некоторым пациентам. У некоторых пациентов показал свою эффективность селективный активатор хлоридных каналов кишечника лубипростон (Амитиза).

У детей в 50–75% случаев бывают эффективны *коррекция поведенческих нарушений и обучение*. Клизмы и слабительные у них назначаются на первом этапе для опорожнения кишечника и затем постепенно отменяются, а ребенка приучают к регулярной и нормальной дефекации.

У пациентов с функциональными расстройствами и некоторыми психическими заболеваниями запоры эффективно купируется при соответствующей коррекции психологического статуса.

Показаний к *хирургическому лечению* запоров относительно немного, однако у ряда пациентов оно может быть эффективным. Хирургическое лечение показано при некоторых органических причинах запоров, например болезни Гиршпрунга. Некоторые пациенты с тяжелой инертностью ободочной кишки оказываются рефрактерными к любому лечению, и в редких случаях таким пациентам может быть показано формирование илеоректального анастомоза или выведение цекостомы.

Лечение запора у пациента с функциональными нарушениями или принимающего препараты нередко оказывается большой проблемой. Некоторым пациентам достаточно назначения одного простого слабительного, тогда как другим требуется назначение комбинации препаратов. Обычно лечение начинается с одного препарата, относящегося к одной

из семи названных категорий, затем добавляются смягчающие или осмотические агенты. Если этого оказывается недостаточно, добавляются стимуляторы. Например, начать можно с гидроксида магния или полиэтиленгликоля (МираЛакс) ежедневно или через день, и при неэффективности добавить смягчающий или осмотический агент, например лактулозу. Если и этого недостаточно, можно использовать стимуляторы, например экстракт сенны, либо попробовать другой препарат, например лубипростон.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

В большинстве случаев обычного запора оказывается эффективной диета с повышенным содержанием растворимых волокон, нерастворимых волокон либо и тех, и других. Если этого оказывается недостаточно, назначается лечение, включающее коррекцию поведенческих нарушений и фармакотерапию. Хирургическое лечение бывает показано лишь в редких случаях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR3rd.: American gastroenterological association technical review on constipation, *Gastroenterol* 144:218–238, 2013.
- Lembo AJ: Constipation. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Saunders-Elsevier, pp 270–296.
- Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al: Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation, *New Engl J Med* 365:527–536, 2011.
- Rao S, Lembo AJ, Schiff SJ, et al: A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation, *Am J Gastroenterol* 107:1714–1724, 2012.
- Rao SSC, Camilleri M: Approach to the patient with constipation. In Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, et al, editors: *Yamada's textbook of gastroenterology*, ed 6, Hoboken, New Jersey, 2016, John Wiley and Sons Ltd, pp 757–780.
- Singh S, Heady S, Coss-Adame E, Rao SS: Clinical utility of colonic manometry in slow transit constipation, *Neurogastroenterol Motil* 25:487–495, 2013.
- Szarka L: Dysmotility of the small intestine and colon. In Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, et al, editors: *Yamada's textbook of gastroenterology*, ed 6, Hoboken, New Jersey, 2016, John Wiley and Sons Ltd, pp 1154–1195.

Препараты, влияющие на толстую кишку

Martin H. Floch

Среди отдельных людей и в обществе устоялось мнение, что регулярное опорожнение кишечника необходимо для поддержания здоровья. Поэтому многие люди пытаются поддерживать эту «регулярность», принимая различные слабительные и препараты, влияющие на функцию желу-

дочно-кишечного тракта (ЖКТ) и, особенно, толстой кишки (рис. 86.1 и таблица 86.1).

Лекарственные препараты могут повреждать слизистую толстой кишки. Слизистая кишки может повреждаться при назначении клизм, особенно если в их состав входят агрес-



Формообразующие агенты (отруби, семена подорожника, метилцеллюлоза) увеличивают объем, стимулируют перистальтику за счет растяжения кишки



Смягчающие агенты (натрия диоктилсульфосукцинат) смягчают стул за счет образования покрытия и распределения частичек компонента



Минеральное масло выполняет роль смазки и смягчает стул



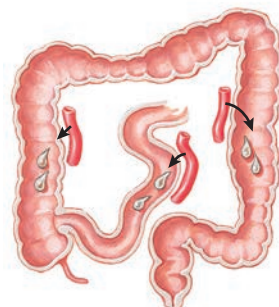
Эмодины (крушина, сenna, алоэ) за счет раздражения стимулируют перистальтику и секрецию в толстой кишке



Касторовое масло и его дериваты стимулируют активность тонкой и толстой кишки за счет раздражения



Фенолфталеин стимулирует перистальтику и секрецию путем раздражения, место его действия точно не определено



Соли (сульфат, цитрат или гидроксид магния, фосфат натрия) действуют осмотически, перемещая и удерживая жидкость в просвете кишки, также имеют некоторый раздражающий эффект

Действие препаратов	
1	2
Стимулирующее	Ингибирующее
Усиливает непропульсивную моторику	Подавляет пропульсивную активность
Питуитрин	Морфин
Неостигмин	Атропин и другие антихолинергетики
Парасимпатомиметики (метахолин, урехолин)	Ганглиоблокаторы
Серотонин	

Рисунок 86.1. Влияние препаратов на толстую кишку.

сивные вещества, например перекись водорода или мыла на основе едких щелочей. Обычные слабительные, например, содержащие сенну, могут окрашивать слизистую кишки и вызывать меланоз толстой кишки. Пероральные контрацептивы, вазопрессин, эрготамин, кокаин, декстроамфетамин, дигиталис, нейролептики и алосетрон вызывают ишемию и приводят к ишемическому колиту. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), некоторые антибиотики и химиопрепараты могут приводить к формированию отдельных или множественных язв кишечника. Так называемая катартическая толстая кишка может быть результатом частого и неконтролируемого приема слабительных. На фоне постоянного приема слабительных толстая кишка укорачивается и расширяется.

ТАБЛИЦА 86.1 Слабительные/стимулирующие/размягчающие препараты

Формообразующие агенты

Отруби (пшеничная клетчатка): задерживает воду
 Подорожник: стимулирует размножение кишечной микрофлоры
 Гуарана
 Стеркулия
 Метилцеллюлоза (инертное химическое вещество)

Невсасывающиеся сахара

Лактулоза (осмотическое действие, стимуляция микрофлоры)
 Лактитол (осмотическое действие)

Соли (экскреция воды)

Цитрат магния
 Гидроксид магния ($Mg[OH]_2$)
 Сульфаты (SO_4)
 Сульфат натрия (Na_2SO_4)

Полиэтиленгликоль (удерживает воду)

Очистка кишечника: 1 л
 Ежедневный туалет: 250 мл

Антраноидные слабительные

Алоэ
 Крушина
 Сенна
 Касторовое масло

Полифенольные слабительные

Фенолфталеин
 Бисакодил
 Пикосульфат натрия

Детергенты

Докузат натрия

Жидкие парафины (лубриканты)

Минеральное масло

Прокинетики (стимулируют моторику)

Тегасерод (Зелнорм)^а (агонист 5-HT₄)

Блокатор хлоридных каналов

Лубипростон (Амитиза)

Лекарственные препараты могут влиять на моторную и секреторную активность кишечника напрямую или опосредованно. Классический парасимпатомиметик *метахолин* и препараты, подавляющие гидролиз ацетилхолина за счет блокирования холинэстеразы (*физостигмин* и *неостигмин*), стимулируют моторику кишечника. *Атропин* и группа синтетических антихолинэстеразных препаратов блокируют передачу парасимпатических импульсов к органам-мишеням и тем самым подавляют моторику кишечника. Препараты, стимулирующие или ингибирующие влияние симпатических нервов менее активны в ЖКТ по сравнению с другими органами и системами. Поэтому для того, чтобы оказывать влияние на моторику ЖКТ, симпатомиметики должны приниматься в очень больших дозах. *Ганглиоблокаторы*, блокирующие передачу нервных импульсов в симпатических и парасимпатических ганглионарных синапсах симпатических и парасимпатических ганглиев, подавляют моторику кишечника.

Морфин и другие опиаты, использовавшиеся на протяжении столетий в качестве противодиарейных препаратов, снижают пропульсивную моторику и усиливают тонус, в частности, толстой кишки, иногда вплоть до спазмов, которыми можно объяснить дискомфорт в животе у пациентов, получающих опиаты.

Бесконечное число препаратов, стимулирующих дефекацию, называются слабительными средствами. Они классифицируются в соответствии с механизмами действия или вызываемыми эффектами, и именно на этом основывается выбор конкретного препарата в той или иной клинической ситуации (см. таблицу 86.1 и главы 83–85).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Drossman DA, Morris CB, Edwards H, et al: Diagnosis, characterization, and 3-month outcome after detoxification of 39 patients with narcotic bowel syndrome, *Am J Gastroenterol* 107:1426–1440, 2012.
- Limbo AJ: Constipation. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Saunders-Elsevier, pp 270–296.
- Schiller LR, Sellin JH: Diarrhea. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Saunders-Elsevier, pp 221–241.

^аСнят с продажи в США

Неалкогольная жировая болезнь печени и стеатогепатит

Joseph K. Lim, Kris V. Kowdley

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в США и в мире, которым страдает около 25% населения планеты. Рост заболеваемости НАЖБП связан с распространением таких конкурирующих состояний, как ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия, сердечно-сосудистые заболевания и других проявлений метаболического синдрома.

Спектр состояний, объединяемых термином «неалкогольная болезнь печени», варьирует от простой жировой инфильтрации, или НАЖБП, до *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ), сопровождающегося цитолитическими изменениями гепатоцитов, включая их баллонную дегенерацию, (гиалиновые) тельца Мэллори и воспаление печеночных долек (рис. 160.1). Эта подгруппа пациентов с НАСГ характеризуется прогрессирующим фиброзом печени, выраженность которого варьирует от перипортального и перивенулярного или перисинусоидального фиброза в 3 зоне печеночных долек до мостовидного фиброза и цирроза. На поздних стадиях жировая инфильтрация может исчезать, с формированием картины цирроза неясной этиологии, который нередко описывается как *криптогенный цирроз*.

Большинство пациентов с НАЖБП и НАСГ имеют признаки инсулинорезистентности, а также могут иметь *синдром X*, характеризующийся центральным или висцеральным ожирением, сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией. Распространенность НАЖБП в западных странах быстро растет, следуя в ногу с эпидемией ожирения в этих странах. В развитии заболевания, по-видимому, играют роль различные факторы внешней среды, в т.ч. высококалорийные и высокоуглеводные диеты, малоподвижный образ жизни и значительное употребление высокоочищенных и переработанных сахаров. НАСГ со все возрастающей частотой регистрируется у детей — популяции с наиболее высокими темпами роста заболеваемости сахарным диабетом 2 типа. Популяционные исследования свидетельствуют о том, что распространенность НАЖБП и НАСГ в общей популяции может достигать 25% и 2–3%, соответственно. Проспективные данные, полученные в ходе анализа биопсий печени живых доноров, участвовавших в прижизненной трансплантации печени, показали, что распространенность НАСГ достигает 25%.

Первичным звеном развития НАСГ считается *инсулинорезистентность*, которая может вести к увеличению концентрации циркулирующих свободных жирных кислот.

Последние могут накапливаться в печени, приводя к стеатозу. Вторым звеном, или «ударом», является оксидативный стресс, ведущий к прогрессированию НАСГ. В качестве источников этих вторых «ударов» рассматриваются различные факторы, в т.ч. митохондриальные расщепляющие белки (UCP-2), цитохром P450 2E1, избыток железа и активация провоспалительных цитокинов, например фактора некроза опухолей α , ядерного фактора каппа В, интерлейкина-1, а также другие каскадные пути.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У всех пациентов с подозрением на жировую болезнь печени, необходимо собрать анамнез, касающийся динамики их веса, в т.ч. указания на ожирение в детском возрасте, нарушение толерантности к глюкозе, гестационный диабет или диабет 2 типа, гипертриглицеридемию, низкие уровни липопротеинов высокой плотности и другие нарушения липидного обмена.

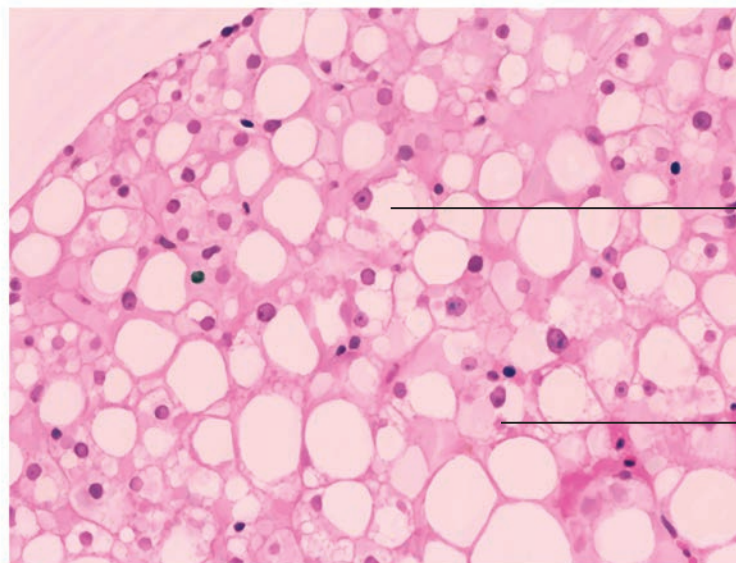
ДИАГНОСТИКА

Диагностика НАЖБП требует тщательного сбора анамнеза употребления алкоголя, приема потенциально гепатотоксичных препаратов, растительных пищевых добавок и безрецептурных лекарственных средств. Также необходимо исключить прочие факторы, которые могут вызывать стеатогепатит, например тощечно-подвздошнокишечный обходной анастомоз, тотальное парентеральное питание, генетические и метаболические нарушения. Тяжелые нарушения питания также могут вести к развитию НАСГ, проявляющегося в виде *бурой атрофии печени* (рис. 160.2). Жировая болезнь печени у детей младенческого возраста может быть связана с квашиоркором.

Стеатоз и стеатогепатит нередко обнаруживаются в ходе рутинного медицинского скрининга. Большинство пациентов никаких жалоб не предъявляют. Некоторые пациенты отмечают утомляемость, недомогание, чувство наполнения в правом верхнем квадранте живота или болезненность в этой области. При физикальном исследовании выявляется мужеподобный внешний вид, характеризующийся центральным ожирением (на туловище) и увеличением отношения объемов талии и бедер. Дети с этим заболеванием нередко страдают ожирением и у них можно обнаружить *черный акантоз* — признак инсулинорезистентности,



Центральное ожирение



Гистологическая картина НАСГ

Баллонная дегенерация

Гиалиновые тельца Мэллори

C. Machado
— M.D.
M. de la Flor

Рисунок 160.1. Неалкогольный стеатогепатит.

наблюдаемый у трети детей и подростков. Иногда у пациентов обнаруживаются симптомы запущенного заболевания печени — асцит, кровотечения из варикозно-расширенных вен и печеночная энцефалопатия.

При лабораторном исследовании часто выявляется легкое или умеренное повышение уровней печеночных ферментов — 2–5-кратное увеличение уровней аспарагиновой и аланиновой трансаминаз. Отношение АСТ/АЛТ может быть признаком цирроза, однако у пациентов с циррозом оно обычно ниже, чем у пациентов с алкогольной болезнью печени. Уровень глюкозы натощак и уровень триглицеридов сыворотки могут быть повышены. Кроме того, у 50% пациентов может быть повышен уровень ферритина сыворотки — острофазового белка, у 10% пациентов — уровни сывороточного ферритина — насыщения железом, однако содержание железа в печени в отсутствие у пациента мутации гена *HFE* обычно не увеличивается.

При ультразвуковом исследовании можно увидеть т.н. яркую печень. При КТ печень выглядит темней, чем селезенка. На МР-томограммах можно увидеть жир, отличающийся повышенной интенсивностью сигнала в T1-режиме. Однако неинвазивные методы визуализации не позволяют отличить простой стеатоз от НАСГ. Предложен ряд неинвазивных серологических тестов, помогающих выявить пациентов высокого риска, которым требуется более специфическое лечение. Эти тесты включают индекс FIB-4 (возраст, АСТ, АЛТ,

число тромбоцитов) и шкалу фиброза НАЖБП (NFS), учитывающую возраст, АСТ, АЛТ, число тромбоцитов, индекс массы тела (ИМТ), гипергликемию и уровень альбумина. В дополнение к этому для диагностики выраженного фиброза печени у пациентов с НАЖБП/НАСГ информативны вибрационно-контролируемая транзитная эластография под ультразвуковым наведением (Фиброскан) и магнитно-резонансная эластография. Тем не менее «золотым стандартом» диагностики НАСГ остается биопсия печени. В пользу биопсии следует думать и у пациентов с НАЖБП с повышенным риском НАСГ и/или фиброза, а также в случаях, когда возникают сомнения или подозрение на какое-либо сопутствующее состояние, которое может быть причиной хронической болезни печени.

ЛЕЧЕНИЕ И ВЕДЕНИЕ

Первым звеном в лечении всех пациентов с НАЖБП является снижение веса и физические упражнения. Последние исследования позволяют предположить, что снижение веса на 7–10% может вести к обратному развитию стеатогепатита и/или фиброза. У отдельных пациентов с тяжелым ожирением или ожирением с другими проявлениями метаболического синдрома для снижения веса может быть назначена соответствующая фармакотерапия или рекомендована эндоскопическая или хирургическая бариатрическая

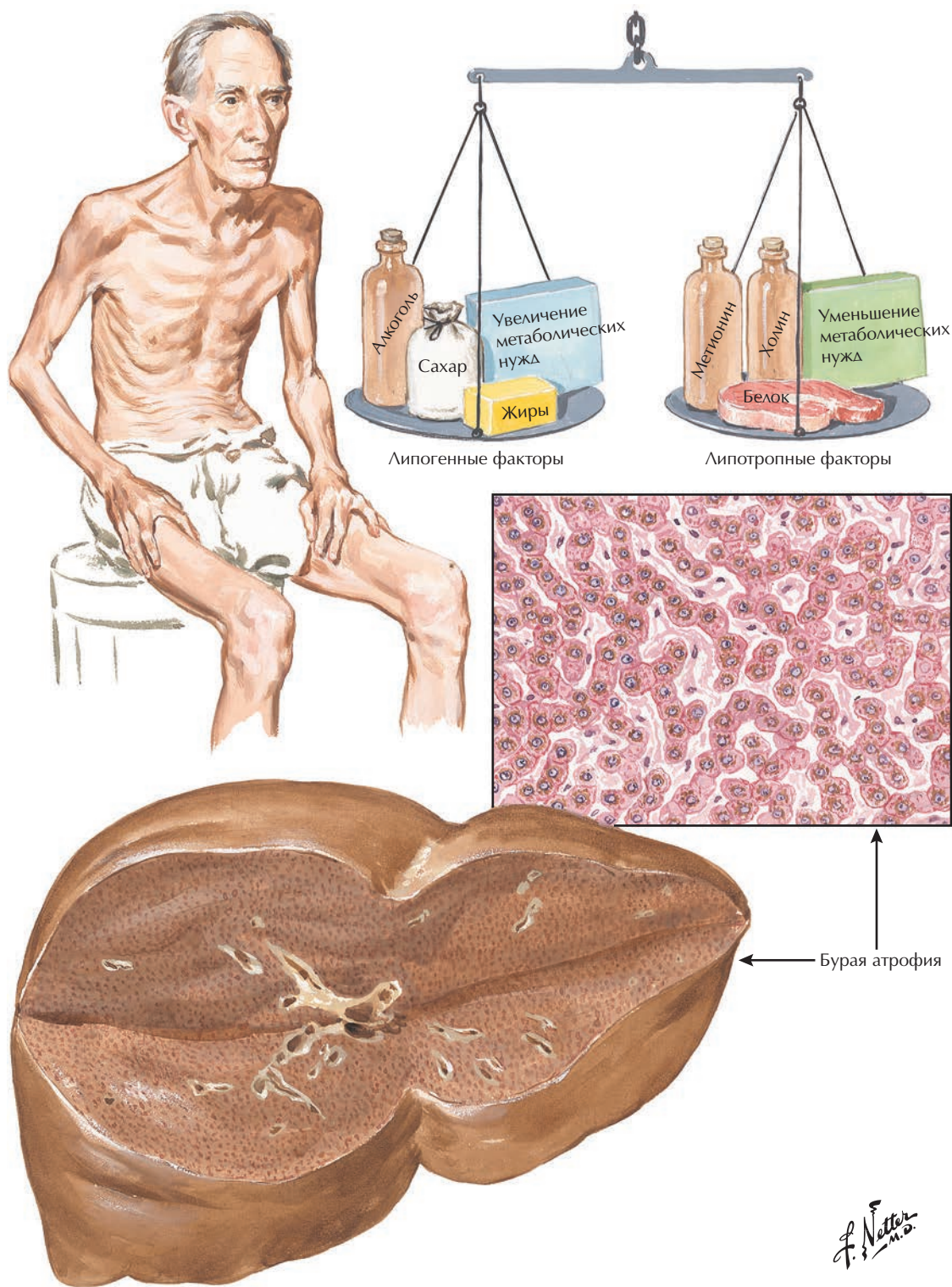


Рисунок 160.2. Заболевание печени, вызванное недостаточным питанием.

операция. Существующие исследования подтверждают, что снижение веса после бариатрических операций приводит к значительному улучшению гистологической и клинической картины при НАСГ и других метаболических заболеваниях. Физические упражнения являются важным компонентом сбалансированной программы по коррекции веса, но и в изолированном виде они также приводят к улучшению у пациентов с НАЖБП.

Специфическая фармакотерапия НАСГ на сегодняшний день является предметом активных научных исследований. Существует несколько препаратов, для которых доказана гистологическая эффективность и которые сегодня рекомендуются в качестве возможной терапии первой линии у пациентов с гистологически доказанным НАСГ: витамин E и пиоглитазон. В связи с повышенным риском сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей и увеличения

общего уровня смертности витамин E применяется избирательно только у пациентов с НАСГ. Пиоглитазон продемонстрировал эффективность в отношении гистологических маркеров НАСГ у пациентов с преддиабетом и сахарным диабетом и может назначаться диабетикам, отвечающим остальным критериям назначения инсулин-сенситизирующей терапии. Достаточно большое число препаратов проходят в настоящее время 2 и 3 фазу клинических испытаний. Это дает надежду, что в будущем у нас будут более эффективные средства лечения НАСГ. Ряд препаратов, находящихся в 3 фазе клинических испытаний, — это таргетные препараты, действующие на специфические рецепторы, участвующие в развитии НАСГ и/или фиброза (FXR, PPAR, CCR-2/5 и ASK-1).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, et al: The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the

American association for the study of liver diseases, *Hepatology* 67:328–357, 2018.

Diehl AM, Day C: Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis, *N Engl J Med* 377:2063–2072, 2017.

Rinella ME: Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, *JAMA* 313:226–373, 2015.

Serfaty L: Management of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in real life, *Liver Int* 38(Suppl 1):52–55, 2018.

Wong VW, Chitturi S, Wong GL, et al: Pathogenesis and novel treatment options for non-alcoholic steatohepatitis, *Lancet Gastroenterol Hepatol* 1:56–67, 2016.

Younossi ZM, Loomba R, Rinella ME, et al: Current and future therapeutic regimens for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), *Hepatology* 2017. [Epub ahead of print].

Внепеченочная обструкция желчных путей

Joseph K. Lim, Kris V. Kowdley

Холестатическая болезнь печени является результатом нарушения образования желчи и/или ее оттока и проявляется такими клиническими симптомами, как желтуха и зуд. Внепеченочная обструкция желчных путей приводит к развитию желтухи только тогда, когда препятствие оттоку желчи возникает на участке между слиянием правого и левого печеночных протоков и верхушкой фатерова соска. Обструкция только одной ветви главного печеночного протока не приводит к желтухе, поскольку сохранная вторая ветвь протока компенсирует нарушенный отток по другой. Кроме желчных пигментов с желчью выделяются и другие вещества, экскреция которых может не компенсироваться так же, как экскреция пигментов, поэтому даже при отсутствии желтухи может повышаться уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) и холестерина. Обструкция может быть полной и неполной, неполная обструкция нередко является интермиттирующей.

Полная внепеченочная обструкция желчных путей обычно вызвана опухолями, которые сначала приводят к неполной обструкции, однако в последующем вызывают постоянную и полную обструкцию (рис. 161.1 и 161.2). Иногда дегенеративные изменения или кровоизлияния в ткань опухоли становятся причиной частичного некроза обтурирующего просвет протока ткани опухоли и временного устранения полной обструкции. Клинически это может проявиться меленой.

Обтурирующие желчные пути опухоли *собственно* желчных протоков обычно злокачественные (рак желчных протоков или рак фатерова соска). Рак поджелудочной железы (может сдавливать или деформировать проток), распространение рака желчного пузыря, метастазы рака в подпеченочных лимфоузлах и другие типы *внешних* опухолей должны прорасти стенку желчного протока, чтобы вызвать его обструкцию. Опухоль, не фиксированная к протоку, остается подвижной и не вызывает полной обструкции. По этой причине даже распространенное метастатическое поражение печеночных лимфоузлов, как, например, бывает при болезни Ходжкина, лейкемии или ретикулоцеллюлярной саркоме, редко вызывает обструктивную желтуху. Если желтуха появляется при состояниях, сопровождающихся воспалительным отеком печеночных лимфоузлов, то она почти всегда связана с внутрипеченочными причинами.

Желчные конкременты, попадая в желчные протоки, вызывают их обтурацию и связанные с ней первоначальный спазм и отек. Это может сопровождаться полной обструкцией, которая обычно транзиторна и быстро проходит. Однако

если конкремент не покидает проток, и сохраняется его неполная обструкция, он может стать своего рода шариковым клапаном, который будет периодически вызывать полную обструкцию желчных путей. При такой *калькулезной* обструкции короткий период полной обструкции служит началом перемежающейся обструкции, обычно проявляющейся периодически повторяющейся гипербилирубинемией.

Стриктуры после хирургического вмешательства на желчных протоках или вследствие воспалительных заболеваний также могут быть причиной обструкции желчных путей. Более редкими причинами обструкции желчных путей являются врожденная атрезия, воспалительные процессы в соседних органах (пептическая язва, панкреатит), дивертикулы двенадцатиперстной кишки, инородные тела и паразиты.

Механическая обструкция быстро ведет к расширению желчных протоков выше места обструкции (рис. 161.3). Обструкция *пузырного протока* ведет к дилатации желчного пузыря. При обструкции терминального сегмента пузырного протока конкремент может пролабировать в просвет общего желчного протока, вызывать развитие желтухи и дилатацию желчного пузыря (синдром Мириizzi). Обструкция *общего желчного протока* конкрементами обычно сопровождается воспалением желчного пузыря, который вследствие этого может быть фиброзированным и не подвергаться значительному расширению. Обструкция протока опухолью в области фатерова соска обычно не сопровождается хроническим воспалением стенки желчного пузыря, в результате чего пузырь значительно расширяется и может быть пропальпирован как большая тонкостенная киста (симптом Курвуазье).

Изменения печени на фоне полной обструкции желчных путей развиваются очень быстро. Прежде всего желчные пигменты накапливаются в гепатоцитах и купферовских клетках центральной зоны долек. Одновременно желчь может концентрироваться и принимать форму разветвленных желчных пробок, блокирующих расширенные желчные капилляры. Цитоплазма некоторых печеночных клеток, расположенных вблизи желчных проточков, дегенерирует, в результате чего может быть виден *пикноз* (перистая дегенерация). На этой стадии развивается гипербилирубинемия и билирубинурия, повышается активность ЩФ в сыворотке крови. Затем развивается воспалительная инфильтрация портальных триад с пролиферацией перилобулярных холангиол и перипортальных протоков. Для этой стадии характерно более выраженное повышение активности ЩФ, также возможно повышение общей концентрации холестерина сыворотки.

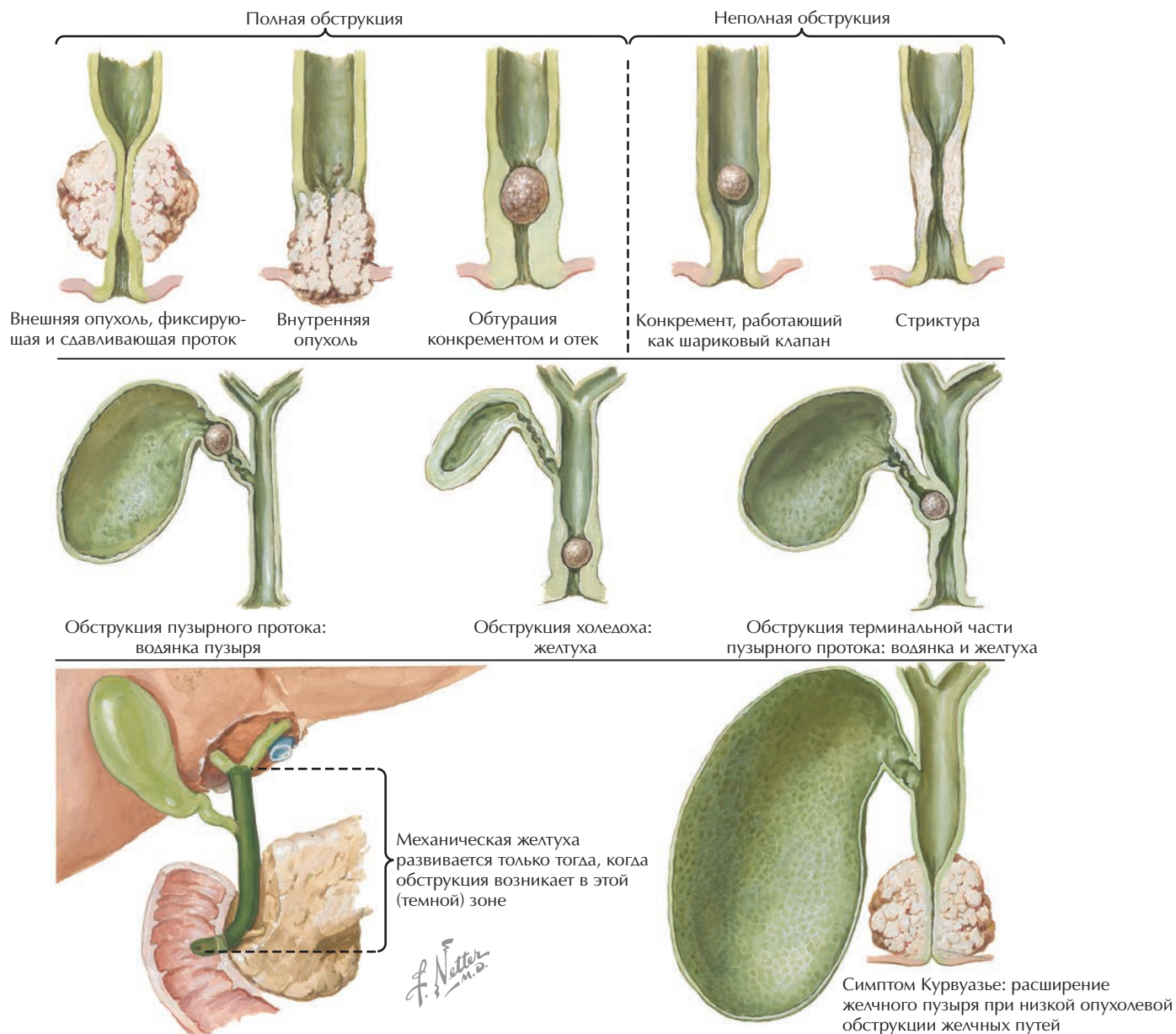


Рисунок 161.1. Механизмы и причины внепеченочной обструкции желчных путей.

Если обструкция желчных путей сохраняется долго, усиливается пролиферация холангиол, и желчные цилиндры могут формироваться даже в периферических протоках. Расширенные холангиолы содержат вязкие желчные пробки и микроконкременты, особенно на границе между паренхимой долек и портальными триадами, вокруг которых часто развивается фиброз.

Описанные особенности могут наблюдаться как при внутри-, так и при внепеченочной обструкции, однако *экстравазация желчи и желчные инфаркты* наблюдаются только при внепеченочной обструкции. Оба этих изменения встречаются при длительном холестазе в результате полной обструкции желчных путей. Некроз эпителиальной выстилки междольковых желчных протоков создает условия для выхода желчи через стенки протоков, а вокруг золотисто-желтой в результате окрашивания желчью зоны в области портальных триад появляется грануляционная ткань. В таких огра-

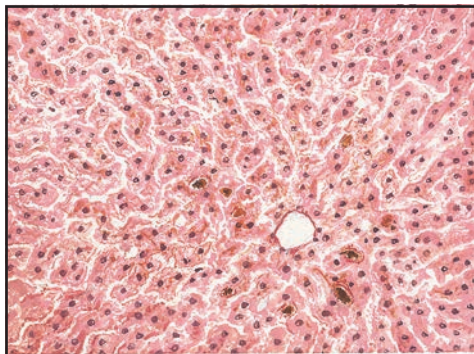
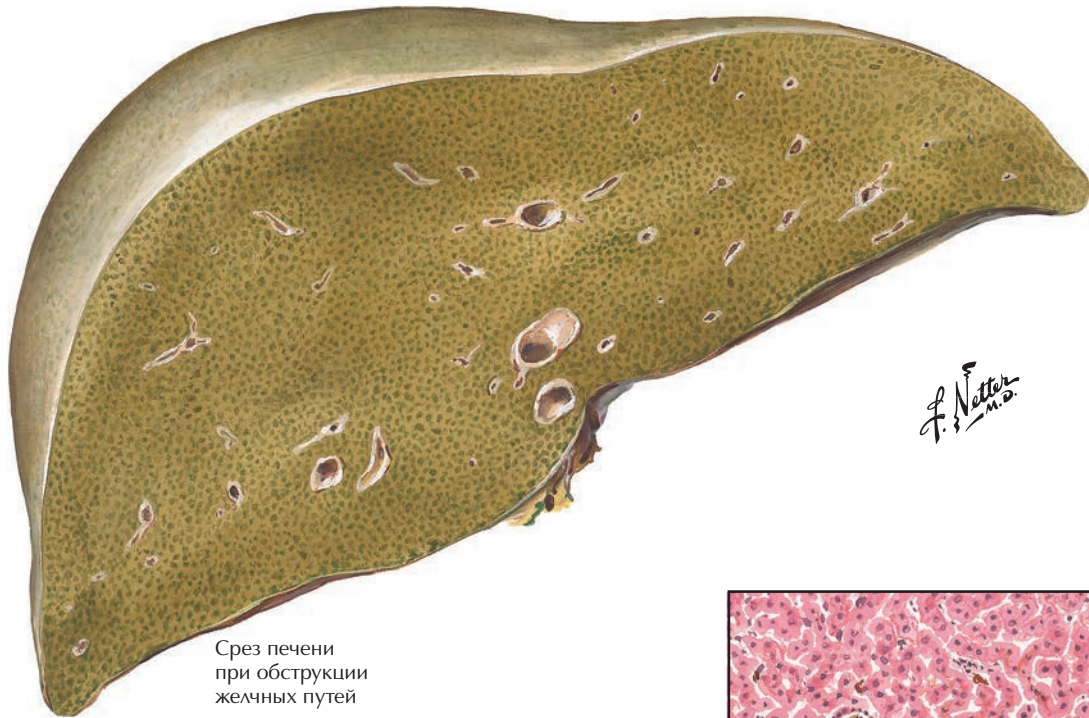
ниченных очагах цитоплазма печеночных клеток выглядит ненормальной, а желчь — пигментированной.

На поздних стадиях обструкции может преобладать вторичное повреждение гепатоцитов, что выражается в значительных изменениях функциональных печеночных проб. Печень при этом увеличивается и становится темно-зеленой. На разрезе паренхимы печени желчные протоки выглядят значительно расширенными. Постепенно в толще паренхимы формируются фиброзные тяжи и регенеративные узелки, что означает начало развития цирроза.

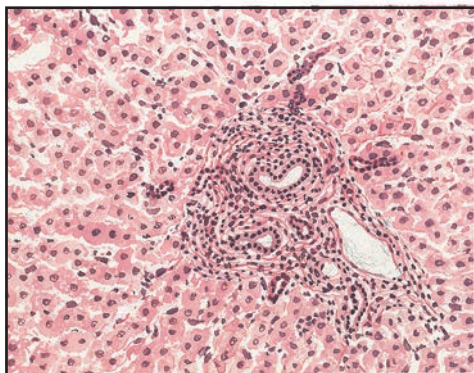
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

Chazouilleres O: Novel aspects in the management of cholestatic liver disease, *Dig Dis* 34:340–346, 2016.

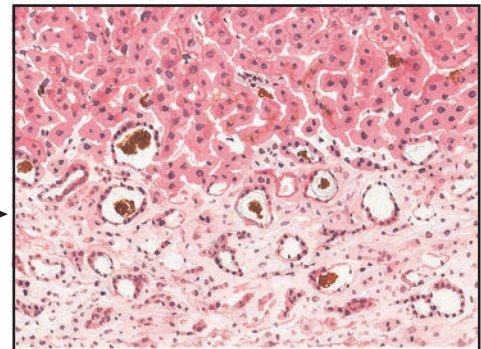
De Vries E, Beuers U: Management of cholestatic disease in 2017, *Liver Int* 37(Suppl 1):123–129, 2017.



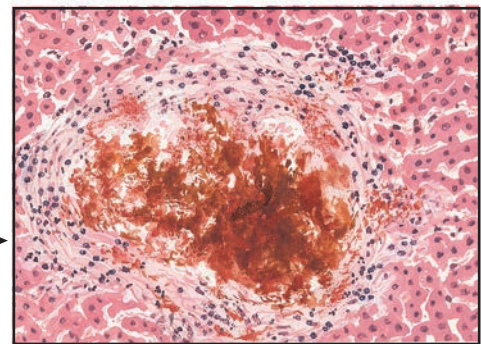
← 1. Центролобулярные желчные цилиндры и перистая дегенерация печеночных клеток



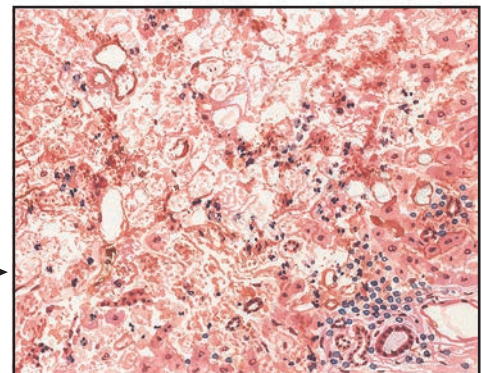
← 2. Портальный фиброз и воспаление



3. → Микроконкременты в расширенных желчных проточках



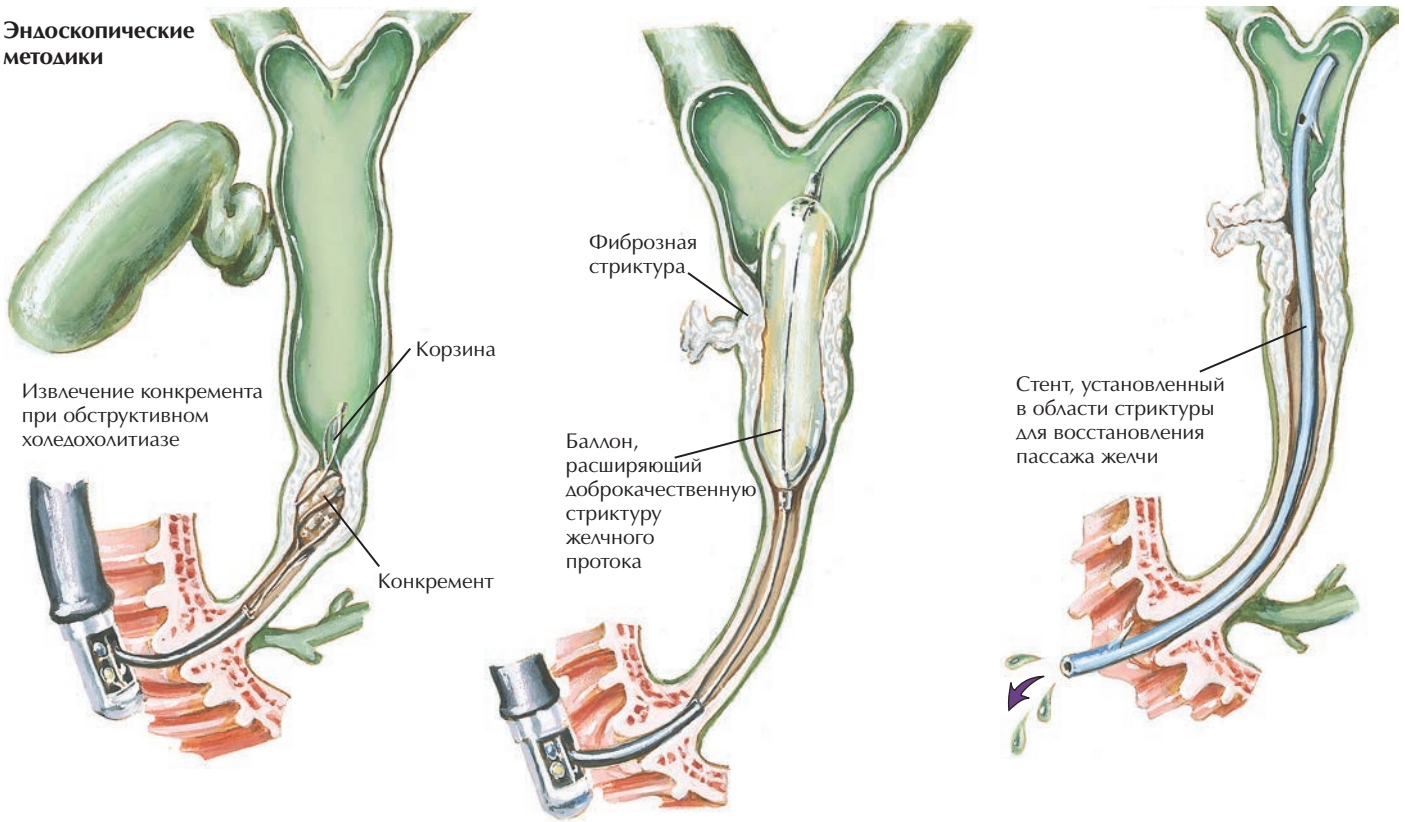
4. → Экстравазация желчи



5. → Желчный инфаркт

Рисунок 161.2. Печень и гистологические стадии внепеченочной обструкции желчных путей.

Эндоскопические методики



Чрескожные (транспеченочные) техники

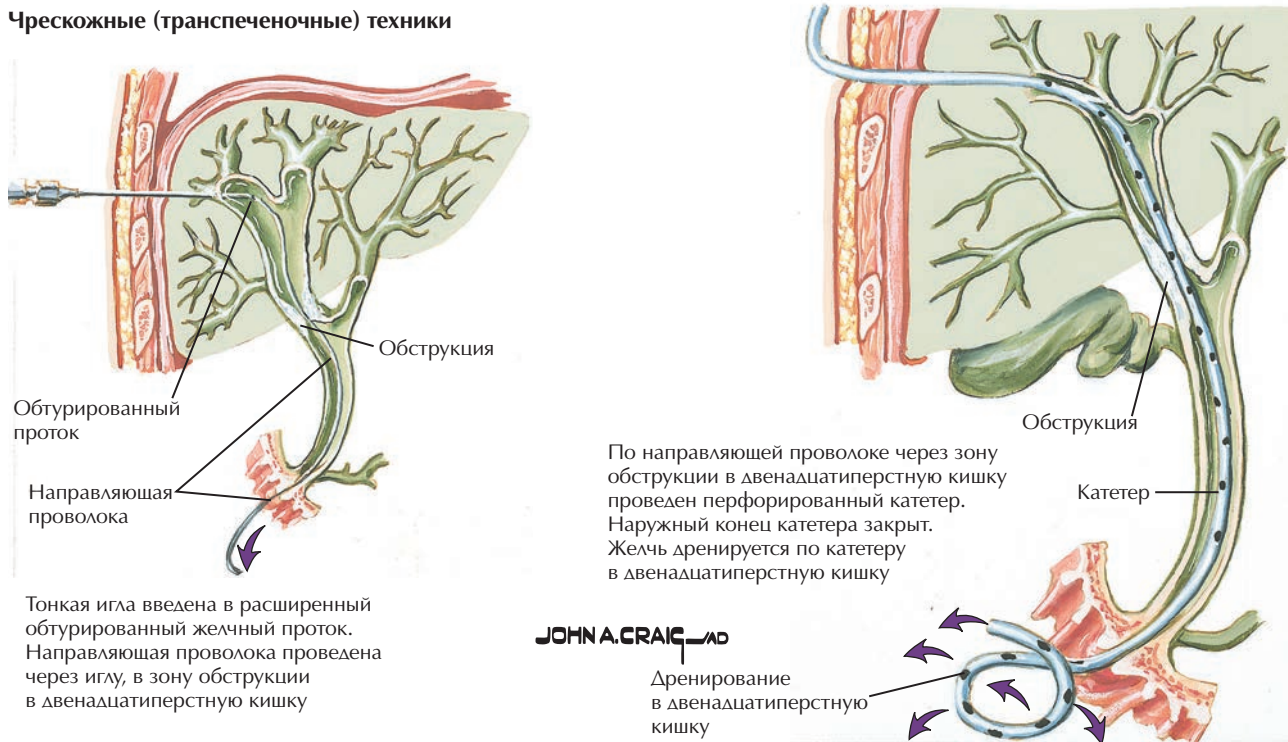


Рисунок 161.3. Техники механической декомпрессии желчных протоков.

Jungst C, Lammert F: Cholestatic liver disease, *Dig Dis* 31:152–154, 2013.
 Nakanishi Y, Saxena R: Pathophysiology and diseases of the proximal pathways of the biliary system, *Arch Pathol Lab Med* 139:858–866, 2015.

Pollock G, Minuk GY: Diagnostic considerations for cholestatic liver disease, *J Gastroenterol Hepatol* 32:1303–1309, 2017.

Первичный билиарный холангит

Joseph K. Lim, Kris V. Kowdley

Первичный билиарный холангит (ПБХ), называвшийся ранее первичным билиарным циррозом, — это хроническое холестатическое заболевание печени с развитием лимфоцитарного холангита и вовлечением небольших внутридольковых желчных протоков печени (рис. 162.1 и 162.2). За этим патофизиологическим звеном ПБХ следует гепатотоксическое действие, задерживающихся в печени вследствие холестаза и утраты части желчных протоков, желчных кислот. Предполагается, что первым «ударом» является иммунологическая атака активированных Т-лимфоцитов на внутридольковые желчные протоки, являющаяся, по-видимому, аутоиммунным процессом и развивающаяся у генетически предрасположенных индивидов. Однако на самом деле у нас не так много информации о том, что же именно побуждает Т-клетки атаковать клетки желчных протоков. У большинства пациентов с ПБХ обнаруживаются антитела к пируватдегидрогеназному комплексу митохондрий, однако до сих пор неясно, как эти антитела вызывают реакции против клеток желчных протоков.

Последние данные Консорциума фиброзных заболеваний печени (FOLD) показывают, что распространенность ПБХ в США оценивается в 29,3 случая на 100000 человек, а средний возраст пациентов на момент диагностики заболевания — 60 лет. При этом заболевание более распространено среди женщин (42,8 на 100000) и пациентов в возрасте 60–70 лет (44,7 на 100000). Распространенность заболевания ниже среди мужчин и представителей афроамериканского населения. Примерно 95% пациентов с ПБХ — это женщины, большинство — в возрасте 25–85 лет. В подростковом возрасте диагноз ПБХ ставится редко.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ПБХ следует подозревать у любого пациента с хроническим повышением показателей печеночных проб холестатического характера, особенно при изолированном повышении щелочной фосфатазы. Примерно у 90–95% пациентов выявляются антимитохондриальные антитела (АМА), являющиеся серологическим маркером заболевания. Однако положительный результат на АМА в общей популяции может наблюдаться у 0,5% людей, при этом ПБХ развивается менее, чем у 10% из них. И наоборот, примерно у 5% пациентов с ПБХ исследование на АМА отрицательно, и диагноз у них требует подтверждения на основании характерной клинической картины, типичного характера по-

вреждения печени и соответствующих гистопатологических изменений. Также у пациентов могут обнаруживаться антиядерные антитела (ANA), антитела против гладких мышц (ASMA) и повышенный уровень сывороточного IgG (гиперглобулинемия). Биопсия печени у пациентов с ПБХ выявляет характерный билиарный тип хронического повреждения с неинфекционным лимфоцитарным холангитом, пролиферацией желчных проточков и в различной степени выраженным фиброзом. Часто можно увидеть неказеозные гранулемы. Гистологически выделяют четыре стадии заболевания: I — поражение желчных протоков, II — пролиферация желчных проточков, III — мостовидный фиброз, IV — цирроз (рис. 162.3 и 162.4). Признаки гепатита в пограничных зонах обычно отсутствуют.

Клинические варианты ПБХ включают т.н. аутоиммунные холангиопатии, или синдромы наслоения. У таких пациентов гистологически могут выявляться признаки ПБХ, однако результаты серологических методов диагностики позволяют заподозрить аутоиммунный гепатит (антиядерные антитела или ASMA).

Клиническая картина ПБХ в значительной степени вариабельна. На ранней стадии заболевания нередко протекает бессимптомно. Наиболее частыми первыми симптомами ПБХ становятся утомляемость и зуд, наблюдающиеся у 70% пациентов. Другие симптомы могут включать синдром Шегрена (сухость слизистых глаз и/или рта), феномен Рейно и кожный кальциноз.

Дифференциальный диагноз ПБХ включает любые другие причины внутрипеченочного и внепеченочного холестаза (рис. 162.5). Одним из наиболее распространенных состояний, которое может проявляться картиной, похожей на ПБХ, является лекарственный холестаз. Повышение уровней эстрогенов при беременности или приеме оральных контрацептивов также может вести к внутрипеченочному холестазу. Обструкция внепеченочных желчных протоков обычно диагностируется на основании обнаружения при обследовании гепатобилиарной системы расширения внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков. Распространенными причинами холестаза также являются послеоперационные стриктуры, рак желчных протоков и холедохолитиаз. Поэтому все пациенты с острым или хроническим холестазом должны быть обследованы на предмет обструкции желчных путей. Это необходимо, во-первых, потому, что обструкция может быть причиной серьезных осложнений, а во-вторых, она может быть обратимой

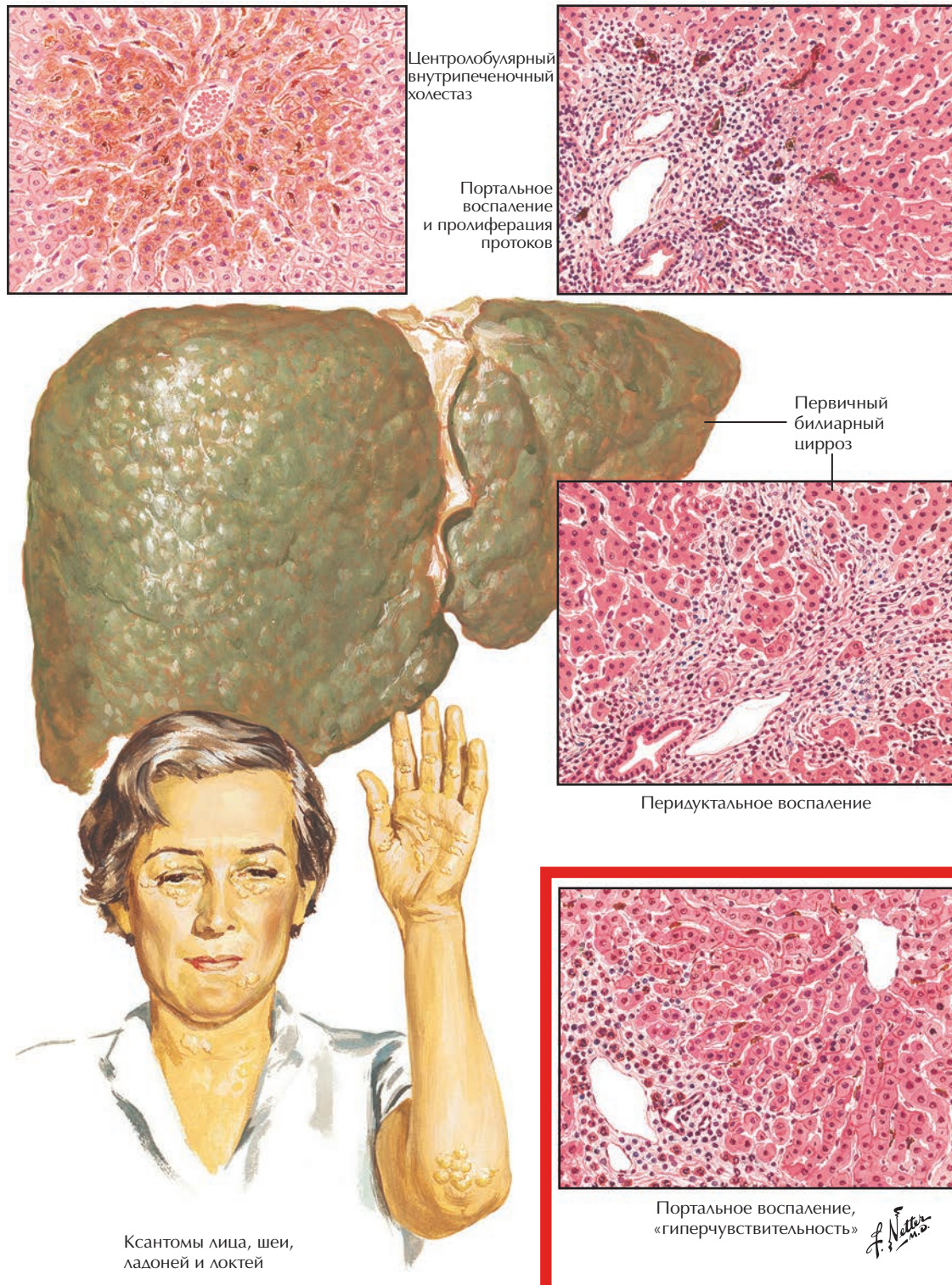
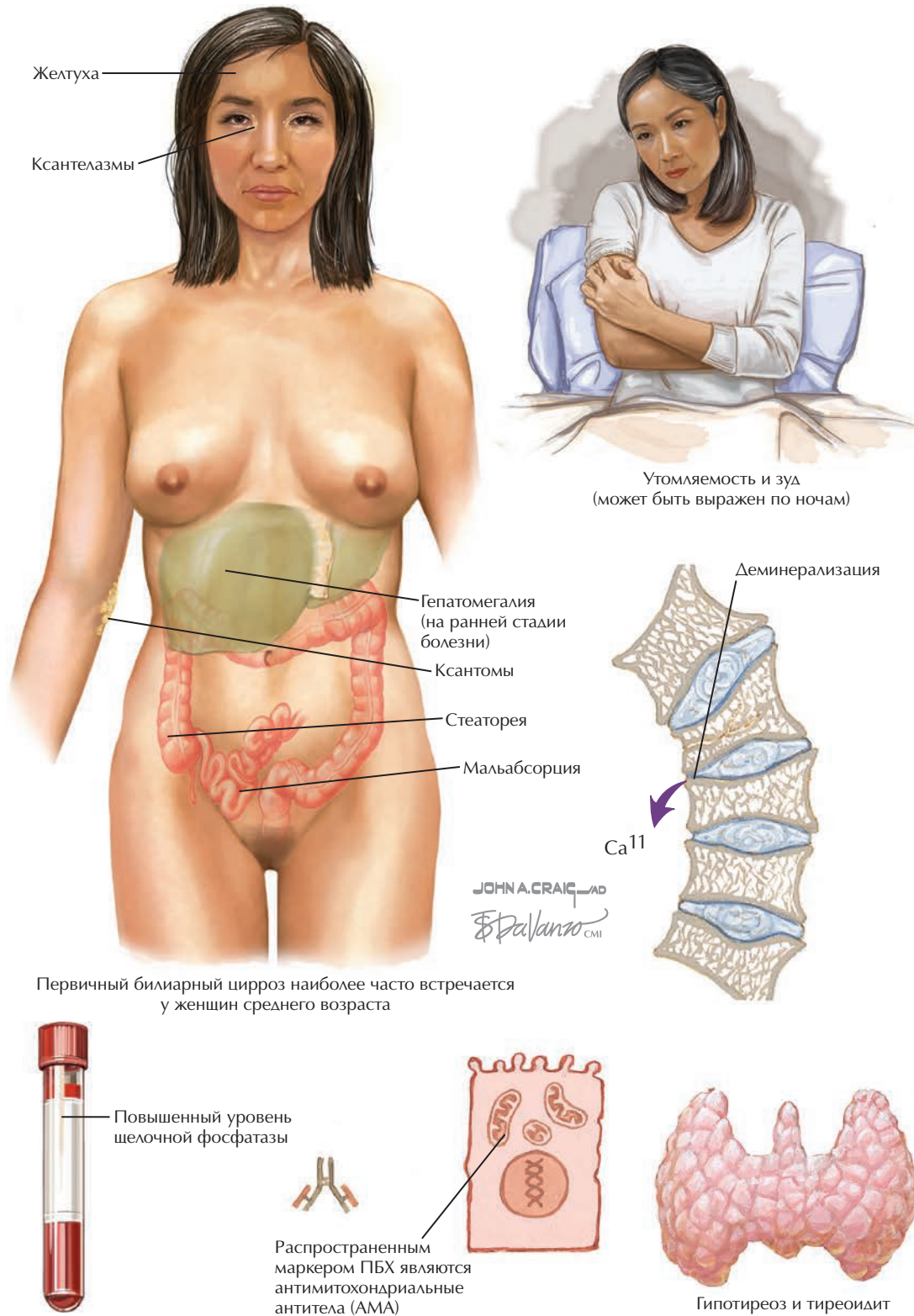


Рисунок 162.1. Патологические особенности первичного билиарного цирроза.

и может быть устранена при холангиографии или хирургическом вмешательстве. Уникальные гистологические особенности внутрипеченочного холестаза, вызванного приемом лекарственных препаратов или обструкцией желчных путей, помогают отличить это состояние от ПБХ у пациентов с атипичной клинической картиной или отрицательным результатом исследования на АМА.

ЛЕЧЕНИЕ И ВЕДЕНИЕ

В связи с тем, что патофизиология ПБХ связана с первичным иммуноопосредованным повреждением желчных протоков и задержкой токсичных гидрофобных желчных кислот, лечение ПБХ включает в первую очередь иммуносупрессивные препараты или препараты, снижающие токсическое влияние гидрофобных желчных кислот. Этим пациентам



Первичный билиарный цирроз наиболее часто встречается у женщин среднего возраста

Рисунок 162.2. Клинические особенности первичного билиарного цирроза. ПБХ, первичный билиарный холангит.

назначаются кортикостероиды, азатиоприн, циклоспорин и другие иммуносупрессоры, однако явных доказательств их эффективности нет.

Основой терапии ПБХ является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). В многоцентровых рандомизированных исследованиях показано, что УДХК замедляет прогрессирова-

ние ПБХ и снижает потребность в трансплантации печени и смертность пациентов. У пациентов с умеренно-тяжелым и тяжелым течением заболевания лечение УДХК отличается наибольшей эффективностью, тогда как у пациентов с минимально выраженными гистологическими изменениями и хорошо компенсированной функцией печени (билирубин

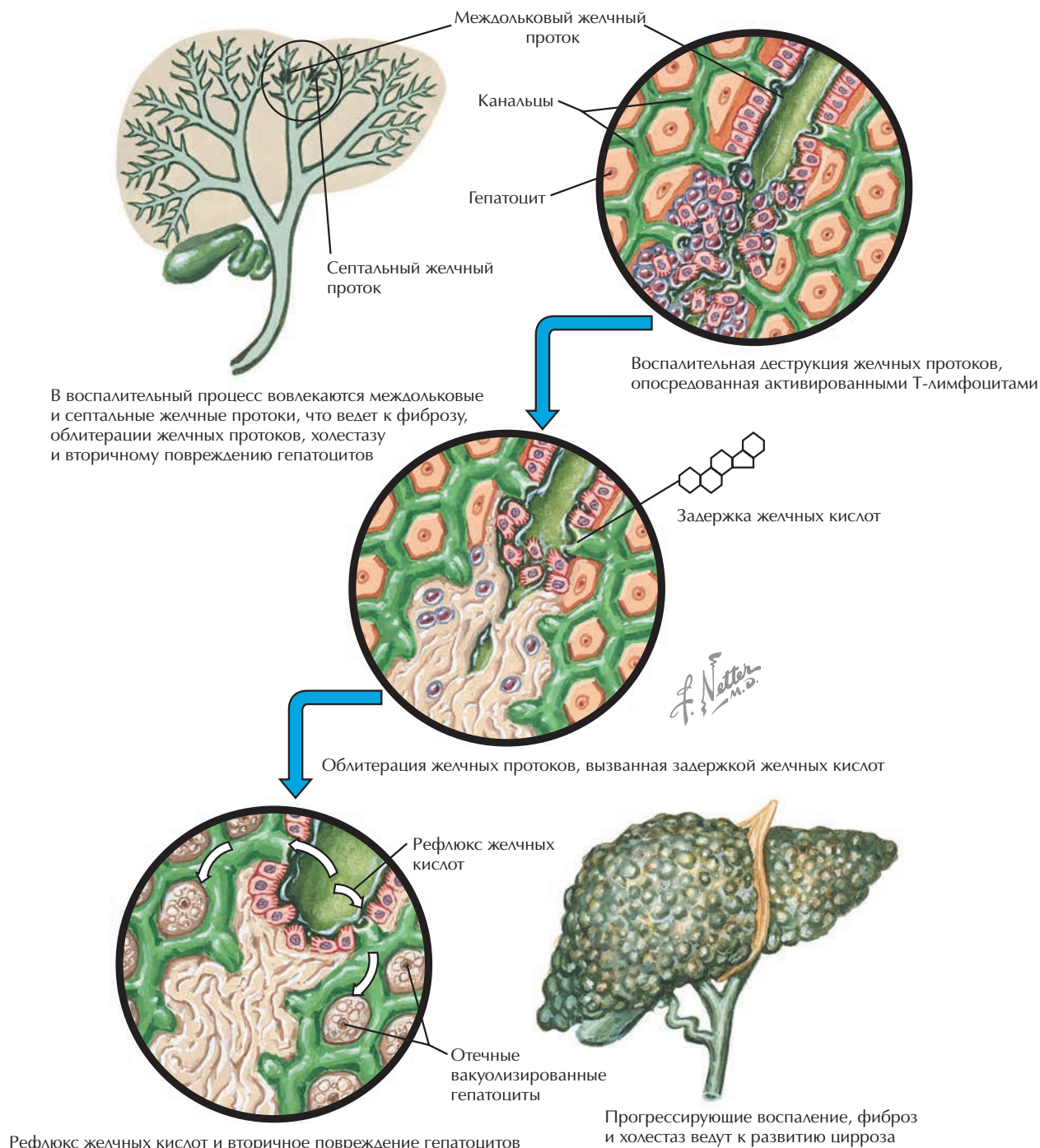
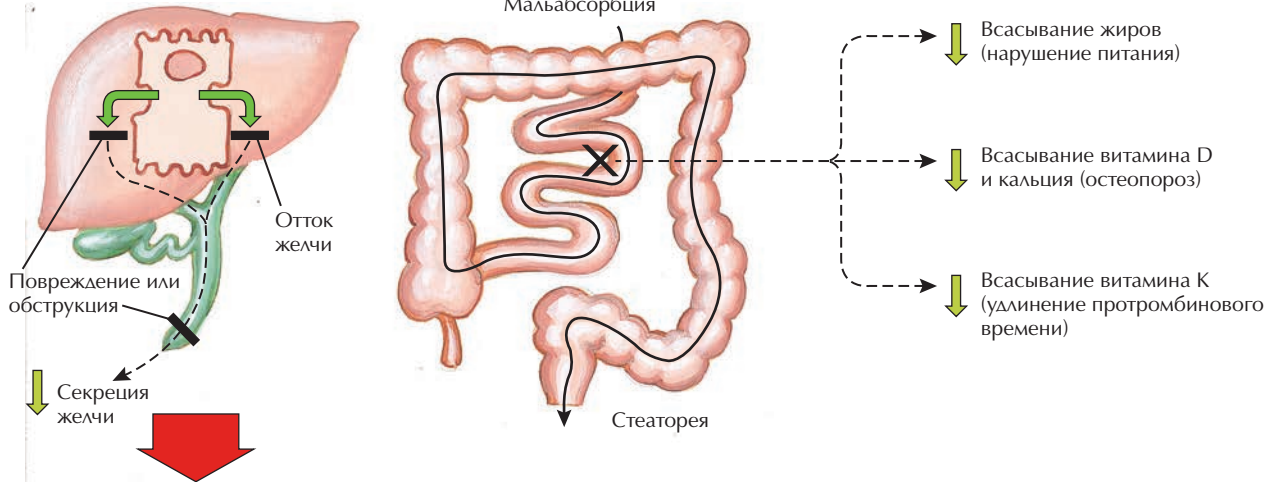


Рисунок 162.3. Гистологические особенности первичного билиарного цирроза.

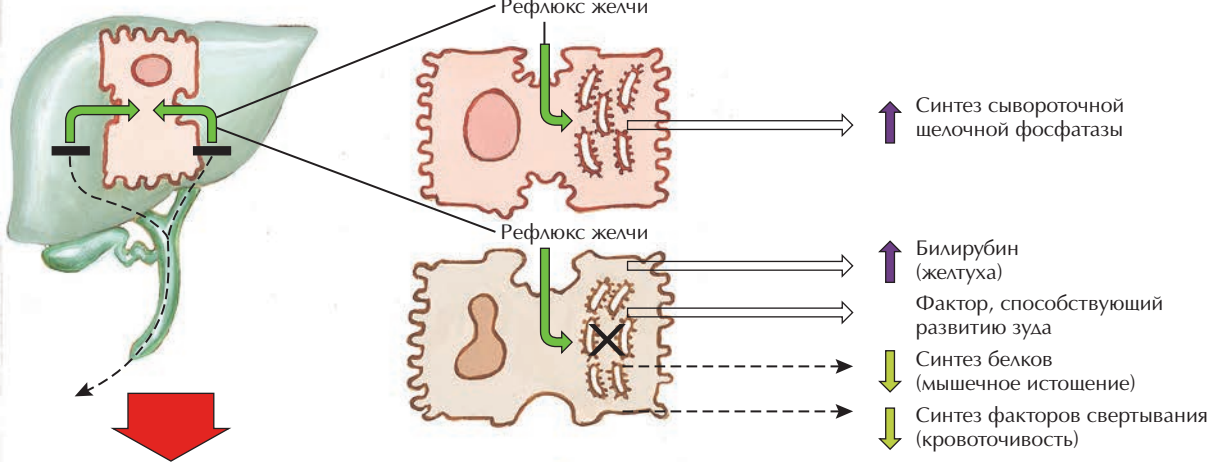
сыворотки < 24 мкмоль/л) оно не давало никаких результатов. В проведенном в США многоцентровом исследовании показано, что лечение УДХК у пациентов с легким течением заболевания скорее всего также будет эффективно, однако продолжалось это исследование всего лишь два года. УДХК уменьшала тяжесть гистологических изменений при ПБХ и, возможно, снижала выраженность портальной гипертензии. На основании этих данных УДХК одобрена в качестве метода лечения ПБХ в дозе 13–15 мг/кг в сутки. Такая дозировка более эффективна, чем низкие (5–7 мг/кг в сутки) и высокие (23–25 мг/кг в сутки) дозировки. Суточная доза наращивается постепенно и делится на два приема. Во вре-

мя лечения проводится мониторинг динамики печеночных проб. Примерно у 20% пациентов уровни печеночных ферментов нормализуются в течение двух лет, при этом в 90% случаев улучшение наступает уже в первые 6–9 месяцев лечения. Отдаленные результаты лечения УДХК относительно противоречивы, хотя в некоторых последних исследованиях отмечается замедление прогрессирования цирроза, портальной гипертензии и печеночной недостаточности, однако на связанные с ПБХ изменения костей и симптомы утомляемости это лечение не влияет. Для оценки ответа на терапию разработаны различные оценочные системы, в т.ч. Барселонские, Парижские, Роттердамские и критерии Торонто, осно-

Нарушение оттока желчи



Рефлюкс желчи и повреждение гепатоцитов



Цирроз

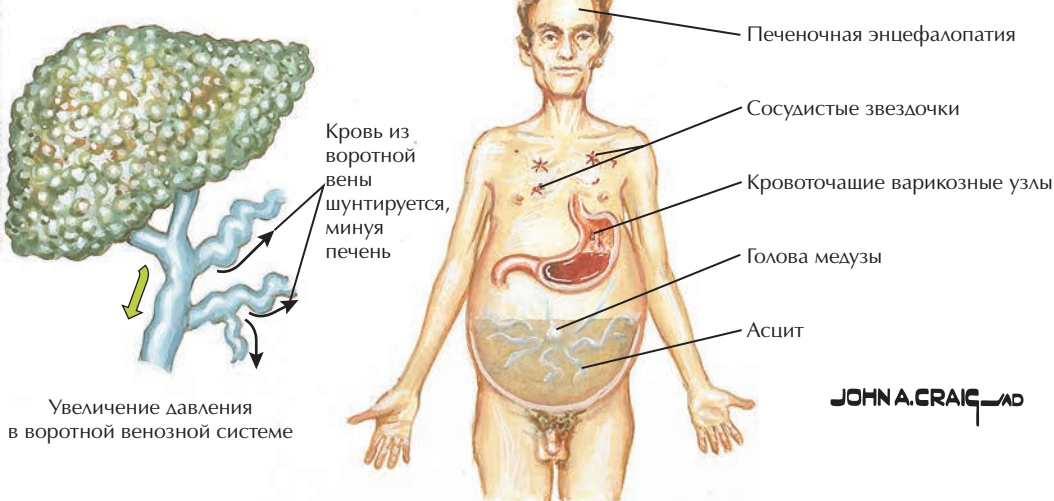
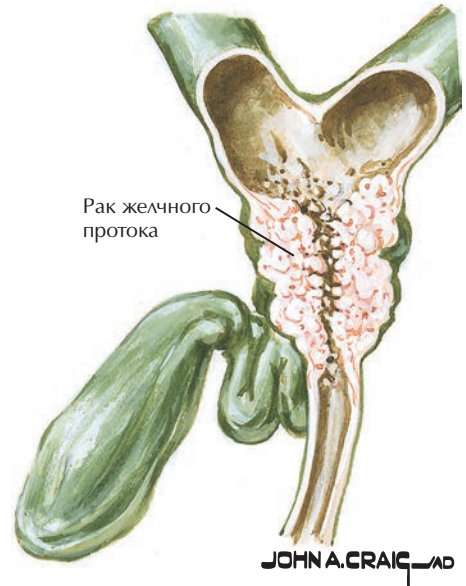
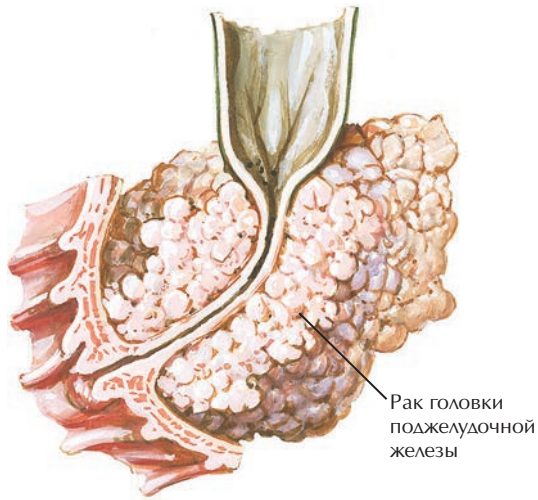


Рисунок 162.4. Развитие и прогрессирование холестаза.

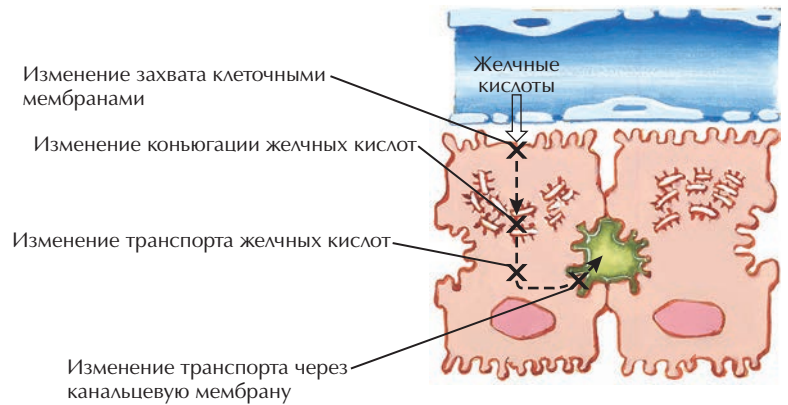
вой которых является снижение уровней щелочной фосфатазы и/или общего билирубина и печеночных трансаминаз. Одной из последних является шкала GLOBE (возраст, билирубин, щелочная фосфатаза, альбумин, число тромбоцитов), оценивающая эффективность терапии УДХК в течение года и продемонстрировавшая положительную прогностическую

ценность в отношении 5, 10 и 15-летней выживаемости пациентов без необходимости в трансплантации печени. Если не удастся добиться биохимического ответа на лечение УДХК в течение 6–12 месяцев, в качестве терапии спасения может быть назначена обетихоловая кислота (ОХК), которая одобрена FDA в качестве средства лечения пациентов,

Внепеченочный обструктивный холестаз



Необструктивный холестаз



Лекарства, гормональные изменения и другие состояния могут менять механизмы захвата, конъюгации, транспорта и экскреции желчных кислот, вызывая холестаз

Рисунок 162.5. Дифференциальный диагноз первичного билиарного цирроза.