

Пищевод Барретта: этиопатогенез, диагностика, лечение больных

Ю.В. Васильев

Центральный научно-исследовательский
институт гастроэнтерологии, Москва

Еще в 1950 г. английский хирург N. Barrett представил сообщение [7], в котором обратил внимание исследователей на язвы дистального отдела пищевода, окруженные цилиндрическим («столбчатым», «колончатый») эпителием. Он полагал, что эта слизистая оболочка является тубулярным («трубчатым», железистым) сегментом желудка у больных с коротким пищеводом, выстланным многослойным плоским (сквамозным, чешуйчатым) эпителием. Позднее в 1957 г. N. Barrett уточнил [8], что это не сместившийся в грудную полость желудок, а порок развития пищевода, в котором слизистая оболочка образована железистым эпителием. Однако в настоящее время чаще всего считается, что пищевод Барретта – приобретенная патология, возникающая вследствие длительного кислотного рефлюкса, при котором многослойный плоский эпителий, выстилающий терминальный отдел пищевода, подвергается метаплазии в цилиндрический эпителий, напоминающий слизистую оболочку желудка или тонкой кишки [1, 27, 31]. Одна из характерных особенностей этого эпителия – наличие goblet (бокаловидных) клеток.

Этиопатогенез пищевода Барретта

Еще в 1976 г. Paul с соавт. сообщили [22] о трех возможных вариантах желез при пищеводе Барретта, некоторые из них могут быть похожими на кишечные, другие – на фундальные, третьи – на кардиальные и располагаться на фоне многослойного плоского эпителия пищевода. В последние годы увеличилась частота выявления пищевода Барретта, связанная как с ее увеличением, так и с более широким использованием в обследовании больных эзофагоскопии с проведением прицельных биопсий и гистологическим исследованием биопсийного материала. Появление пищевода Барретта возможно у больных в возрасте от 20 до 80 лет, при этом наиболее часто – в возрасте от 47 до 66 лет, страдающих ГЭРБ от одного года до 26 лет. Замечено также, что пищевод Барретта чаще возникает у мужчин [3, 6].

Известны и некоторые другие сведения о сроках возможного появления пищевода Барретта. В частности, по одним данным [2, 15, 18], пищевод Барретта развивается в 20–80 % случаев у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с рефлюкс-эзофагитом вследствие длительного кислотного рефлюкса, при этом вероятность возникновения пищевода Барретта возрастает по мере увеличения возраста больных (чаще после 40 лет) и продолжительности течения ГЭРБ. По другим данным [31], пищевод Барретта возникает лишь в 1 % случаев у больных, страдающих ГЭРБ (при соотношении мужчин к женщинам 2:1).

Одним из наиболее опасных для жизни больных осложнений ГЭРБ считается возникновение на фо-

не пищевода Барретта аденокарциномы пищевода. Однако точных данных о частоте развития пищевода Барретта и появления в последующем аденокарциномы пищевода пока нет (не всегда проводится эзофагоскопия, в т. ч. и с биопсией подозрительных на поражение пищевода участков слизистой оболочки, не всегда больные ГЭРБ обращаются к врачу, даже те из них, кому рекомендовано динамическое наблюдение, и т. д.).

Среди этиологических факторов возникновения пищевода Барретта определенная роль отводится ухудшению качества жизни, злоупотреблению курением, частому употреблению алкоголя (даже умеренному употреблению пива), воздействию различных лекарственных препаратов, повреждающих многослойный плоский эпителий пищевода (в частности, при проведении химиотерапии циклофосфамидом, 5-фторурацилом), гастроэзофагеальному рефлюксу [2, 15, 18]. Снижение давления в области нижнего сфинктера пищевода способствует увеличению продолжительности и частоты появления желудочно-пищеводного рефлюкса и нарушению двигательной функции пищевода, что, в свою очередь, способствует снижению клиренса пищевода.

Повреждения пищевода нарастают в своей интенсивности и протяженности при наличии рефлюксов, содержащих в своем составе кислоту, желчь, панкреатические ферменты. Под воздействием желчных солей активируется циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), подавление активности которой у лабораторных крыс приводит к снижению частоты риска развития рака. У больных с дисплазией и раком установлено повышение уровня супрессии ЦОГ-2. В исследованиях, проведенных *in vitro*, показано, что прерывистое (толчкообразное) воздействие кислоты на слизистую оболочку пищевода оказывает более значительное влияние на пролиферацию эпителия, чем ее постоянное воздействие. И все же патогенетический механизм, вызывающий возникновение метаплазии при пищеводе Барретта, окончательно не ясен. Предполагается, что появление метаплазии – следствие постоянного воздействия агрессивных веществ, повреждающих зрелые клетки, с одновременной стимуляцией искаженной дифференцировки незрелых пролиферирующих клеток (соляной кислоты, желчных кислот и панкреатических ферментов), повреждающих зрелые клетки эпителия пищевода. По существу на определенном этапе кишечная метаплазия, по-видимому, является приспособительной реакцией, способствующей образованию цилиндрического эпителия, обладающего большей устойчивостью к повреждению различными патологическими факторами.

В настоящее время установлено, что появление кишечной метаплазии возможно и в области Z-линии [25], при этом такая кишечная метаплазия [31] не должна рассматриваться в качестве предрака. При эндоскопическом исследовании пищевода больным ГЭРБ в стадии рефлюкс-эзофагита целесообразно проведение биопсии различных участков терминального отдела пищевода с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала. Дисплазия и развитие рака у больных с пищеводом Барретта обычно связывается в основном с кишечной метаплазией.

Повреждение слизистой оболочки пищевода рефлюксом желчных кислот и панкреатических ферментов приводит к развитию «химического» эзофагита терминального отдела пищевода, проявляющегося дистрофическими и воспалительными изменениями слизистой оболочки, в т. ч. и появлением кишечной метаплазии. Некоторые исследователи [14] полагают, что больные с пищево-

Париет - лидер среди
ингибиторов протонной помпы
по скорости антисекреторного эффекта



Купирует СИМПТОМЫ
с ПЕРВЫХ ЧАСОВ приема

- + Обеспечивает ОПТИМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ pH
днем и ночью
- + МОЩНОЕ АНТИСЕКРЕТОРНОЕ действие
- + Лучший профиль БЕЗОПАСНОСТИ
- + Эффективен для ВСЕХ ФОРМ рефлюксной болезни

= ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ.



За полной информацией
о препарате обращайтесь:
121614 Москва, ул. Крылатская, д.17, корп.3
Тел.: 755-8357, факс 755 8358



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; язвенная болезнь желудка в стадии обострения; гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): эрозивный рефлюкс эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ (т. е. НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь); синдром Золлингера–Элисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией.

Кроме того, Париет в комбинации с другими антибактериальными средствами используется:

- при эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью желудка или хроническим гастритом;
- для лечения и предупреждения рецидивов язвы у пациентов с язвенной болезнью, связанной с *H. Pylori*.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и язвенной болезни желудка в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по одной таблетке (20 мг) один раз в сутки утром в течение 4–6 недель.

Пациентам с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) рекомендуется принимать по одной таблетке по 20 мг один раз в сутки на протяжении 4–8 недель.

Для поддерживающей терапии при ГЭРБ Париет назначается в дозе 10 или 20 мг один раз в день в зависимости от ответа пациента.

Для симптоматического лечения ГЭРБ у пациентов без эзофагита Париет назначается в дозе 10 мг один раз в день в течение 4 недель. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное исследование пациента.

Для лечения синдрома Золлингера–Элисона и других состояний,

характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза – 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг два раза в день. Для некоторых пациентов дробное дозирование препарата является предпочтительным. Лечение должно продолжаться по мере клинической необходимости. У некоторых больных с синдромом Золлингера–Элисона длительность лечения рабепразолом составляла до одного года.

Для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или хронического гастрита, связанного с инфицированием *H. pylori*, используется несколько вариантов эрадикации с использованием соответствующих комбинаций антибиотиков. Рекомендуется курс лечения длительностью 7 дней одной из следующих комбинаций препаратов:

- Париет по 20 мг 2 раза в день + кларитромицин 2 раза в день по 500 мг и амоксициллин два раза в день по 1 г;
- Париет по 20 мг 2 раза в день + кларитромицин 2 раза в день по 500 мг и метронидазол два раза в день по 400 мг.

Наилучшие результаты эрадикации, превышающие 90 %, наблюдаются при использовании комбинации Париета с кларитромицином и амоксициллином. Более подробную информацию о препаратах, используемых при эрадикации *H. pylori* в комплексе с Париетом, можно получить в соответствующих инструкциях по медицинскому применению.

Разделы: Противопоказания, Применение при беременности и лактации, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими препаратами и иные формы взаимодействия, Особые указания, Влияние на вождение автомобиля и работу с техникой – см. в инструкции по применению препарата.

дом Барретта имеют больше данных за появление эзофагита, ассоциированного с воздействием желчи, чем больные с неосложненной ГЭРБ или с неязвенной (функциональной) диспепсией.

Пищевод Барретта и *Helicobacter pylori* (НР)

В литературе приводятся различные сведения о частоте *Helicobacter pylori* (НР) при пищеводе Барретта. По данным одних исследователей [33], у больных, страдающих ГЭРБ, НР отмечается в 44,2 % случаев, в то время как при пищеводе Барретта – в 39,2 % случаев (статистически недостоверно). При распределении больных с пищеводом Барретта на подгруппы в зависимости от отсутствия дисплазии, наличия дисплазии низкой степени, высокой степени или аденокарциномы, установлено, что частота НР оказалась значительно меньше у больных с дисплазией Барретта высокой степени (14,3 %) и аденокарциномой (15 %) по сравнению с больными контрольной группы (44,2 %), больными с пищеводом Барретта (35,1 %) или пищеводом Барретта с дисплазией низкой степени (36,2 %, $p = 0,016$). На основании полученных данных авторы этого исследования [33] пришли к выводу, что дисплазия Барретта высокой степени и аденокарцинома гораздо чаще встречаются у больных, не инфицированных НР, который, по-видимому, играет протективную роль против развития аденокарциномы из эпителия, считающегося характерным для пищевода Барретта. В настоящее время дисплазия некоторыми исследователями [29, 30] рассматривается в качестве неопластического повреждения цилиндрического эпителия, ограниченного базальной мембраной, и фактора, предшествующего злокачественной трансформации.

Очевидно, что инфекция НР снижает риск развития рака пищевода [28]. Собственно колонизация СаА-положительными штаммами НР может играть [34] протективную роль по отношению к формированию короткого и длинного сегмента пищевода Барретта, а также и их злокачественному

перерождению независимо от протяженности сегмента пищевода.

Диагностика

До настоящего времени своевременная диагностика пищевода Барретта в силу различных причин нередко представляет значительные трудности. У большей части больных не удается выявить пищевод Барретта ввиду отсутствия специфической клинической симптоматики [3, 6]. Клинические проявления ГЭРБ, основные из которых – изжога, боль за грудиной и/или в эпигастральной области (у части больных эти симптомы могут отсутствовать или быть незначительно выраженными, особенно у больных пожилого и старческого возраста), регургитация (в более тяжелых случаях – дисфагия), а также реже встречающиеся симптомы, чаще всего ассоциируемые с нарушением моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта и/или с повышенной чувствительностью желудка к растяжению (чувство раннего насыщения, распирания, переполнения в эпигастральной области) и другие, нередко объединяемые в единый термин «дискомфорт», обусловлены [3, 4] не пищеводом Барретта, а ГЭРБ, выраженность которой может быть различной [3]. При проведении успешной терапии ГЭРБ обычно удается устранить симптомы заболевания, эндоскопические признаки рефлюкс-эзофагита и улучшить субъективное состояние больных. Однако морфологические признаки, свидетельствующие о наличии пищевода Барретта, обычно сохраняются.

В ряде случаев при обследовании таких больных проводится манометрия пищевода, позволяющая выявлять снижение давления в области нижнего сфинктера. Пока еще не ясны возможности эндоскопического ультразвукового сканирования пищевода в диагностике пищевода Барретта.

Эндоскопическая диагностика пищевода Барретта

Среди объективных методов диагностики пищевода Барретта в настоящее время значительное

место отводится эзофагоскопии с прицельной эзофагобиопсией слизистой оболочки. По данным эндоскопических исследований, окраска слизистой оболочки пищевода в значительной степени зависит от выраженности ее освещения, тем не менее неизменная слизистая оболочка пищевода чаще бледноватая с легким бледно-розовым оттенком; складки средней величины, хорошо расправляются при наполнении пищевода воздухом.

Как показали наши наблюдения [3], наиболее вероятно выявление пищевода Барретта по данным визуального осмотра через эндофиброскоп в следующих случаях:

1) при наличии более или менее красноватой или ярко розовой по окраске слизистой оболочки терминального отдела пищевода различной протяженности [3, 9], в проксимальном направлении на 2–4 см от розетки кардии в виде сплошного, более или менее циркулярно расположенного участка слизистой оболочки или в виде красноватых «язычков» различной протяженности, аналогичной окраски, локализующихся проксимальнее розетки кардии и далее в проксимальном направлении, постепенно уменьшающимися в поперечных размерах, между которыми и проксимальнее видна по окраске бледноватая с глянцевидной поверхностью неизменная слизистая оболочка пищевода;

2) при наличии язвы пищевода, окруженной венчиком красноватой или розовой слизистой оболочки, ширина которой может быть различной на фоне бледной с глянцевидной поверхностью слизистой оболочки пищевода;

3) при изменении состояния эпителий становится все более розовато-красным (позднее красным), появляется «бархатистость» и рыхлость слизистой оболочки, что замечено и другими исследователями [9].

В подобных случаях граница между различными по строению слизистыми оболочками легко различима (особенно при отсутствии резко выраженных воспалительных изменений). Возможно сочетание указанных выше признаков.

Принято различать длинные и короткие сегменты «язычков» метаплазированного эпителия терминального отдела пищевода, соответственно в проксимальном направлении от розетки кардии более 3 см и менее. У больных с длинными красными «язычками» слизистой оболочки пищевода чаще по данным pH-метрии выявляется гиперсекреция выделяемой желудком кислоты, а у больных с короткими по длине «язычками» – чаще сниженное или нормальное кислотообразование в желудке.

Вообще, к описанным выше признакам следует относиться с некоторой осторожностью. Мы неоднократно наблюдали, что при успешном лечении эти «язычки» у некоторых из них исчезали достаточно быстро (нередко за 3–4 недели), в подобных случаях и при гистологическом исследовании биопсийного материала также не было данных за пищевод Барретта. Поэтому лишь длительное наблюдение за больными на фоне проводимого лечения и проведение множественных прицельных эзофагобиопсий позволит установить или исключить наличие пищевода Барретта у конкретного больного.

Граница между однослойным цилиндрическим эпителием желудка и многослойным плоским эпителием пищевода, так называемая Z-линия, в норме чаще располагающаяся на границе пищевода и желудка, у некоторых больных несколько «смещается» в проксимальном направлении. Поэтому выявление у таких больных в терминальном отделе пищевода менее чем на 2 см проксимальнее Z-линии желудочного эпителия еще не показатель, свидетельствующий о наличии у больных пищевода Барретта. Поэтому вполне оправданно

мнение некоторых исследователей [9, 19] о целесообразности циркулярного проведения множественных прицельных эзофагобиопсий слизистой оболочки при подозрении на пищевод Барретта (не менее 4 фрагментов, на расстоянии около 2 см друг от друга) на 2–4 см проксимальнее верхней границы складок желудка, которые обычно хорошо видны через эндофиброскоп. Лишь выявление goblet-клеток в метаплазированном цилиндрическом эпителии, локализующемся в дистальном отделе пищевода, по данным гистологического исследования материалов прицельных эзофагобиопсий, может служить убедительным критерием наличия пищевода Барретта. На основании лишь визуального осмотра слизистой оболочки терминального отдела пищевода через эндофиброскоп можно лишь с большей или с меньшей вероятностью предположить наличие или отсутствие у конкретного больного данного заболевания. В сомнительных случаях показано динамическое наблюдение за этими больными.

Имеющиеся в литературе сведения по эндоскопической диагностике пищевода Барретта [13, 22, 23, 25, 26, 31] нередко весьма вариабельны. Собственный анализ [3, 4, 6] результатов клинко-эндоскопического обследования больных с гастроэзофагеальным рефлюксом, у которых, по данным визуального осмотра слизистой оболочки пищевода через эндофиброскоп и/или по данным гистологического изучения множественных прицельных эзофагобиопсий терминального отдела пищевода, установлен пищевод Барретта, показал, что эндоскопическая картина состояния слизистой оболочки пищевода при рефлюкс-эзофагите у этих больных весьма вариабельна. В значительной степени это объясняется состоянием больных в период проведения эндоскопии и «художественными» способностями врача-эндоскописта, позволяющими описать выявленные изменения слизистой оболочки пищевода. Имеется множество классификаций ГЭРБ, отдельные стадии которых, по данным разных исследователей [21, 26, 31], и описание пищевода Барретта нередко существенно отличаются друг от друга (в т. ч. и представленные в атласах в виде иллюстраций). Эндоскопическая картина состояния слизистой оболочки пищевода зависит, по нашим наблюдениям, от интенсивности и распространенности диффузных воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, наличия эрозий, язв и/или стриктуры пищевода, выраженность которых может быть различной (в т. ч. у одного и того же больного в период улучшения и/или ухудшения его состояния), а также от освещения слизистой оболочки в период эндоскопического обследования больных. В одних случаях эндоскопическими признаками эзофагита может быть отек слизистой оболочки пищевода с очагами гиперемии (в т. ч. и в виде красных пятен, различных размеров и протяженности), при более выраженном эзофагите – на фоне поверхностного беловатого налета (некроза) видны неравномерные по ширине, продольно направленные гиперемированные полосы; при умеренно выраженном эзофагите могут быть видны неравномерные по величине белые тяжи (полосы), среди которых отчетливо видны более значительные повреждения слизистой оболочки пищевода; при тяжелом эзофагите – отчетливо виден серовато-белого цвета некроз слизистой оболочки с сужением просвета пищевода или без него. В более тяжелых случаях слизистая оболочка пищевода может быть покрыта пятнообразного вида некротической псевдомембраной, легко снимающейся, под которой обнажается кровоточащая поверхность. Такие изменения слизистой оболочки пищевода весьма похожи на патоло-

гические изменения, возникающие при язвенном колите [17].

Протяженность метаплазии при пищеводе Барретта прямо пропорциональна времени, в течение которого значение pH в пищеводе менее 4. Однако остается неясным [36], воздействует ли предшествующая кислотоингибирующая терапия на протяженность ранее диагностированного пищевода Барретта.

По изучению компьютерной базы данных Департамента ветеранов войн и перспективно отобранных для исследования больных с пищеводом Барретта, пролеченных ранее кислотоингибирующими препаратами до выявления данного заболевания, и больными, которые не получали такой терапии, и на основании результатов обследования 340 больных с пищеводом Барретта, по эндоскопическим данным сопоставления протяженности пищевода Барретта у обследуемых больных, установлено [36], что средняя длина пищевода Барретта в период первичной диагностики составила 4,4 см. Среди этих больных 139 (41 %) ранее были пролечены антагонистами H₂-рецепторов или ингибиторами протонного насоса (41 больной пролечен обоими препаратами), а 201 больной (59 %) до выявления пищевода Барретта не принимал ни одного из этих препаратов. Средняя длина пищевода Барретта была значительно короче у больных, которые ранее были пролечены ингибиторами протонного насоса (3,4 см) или ингибиторами протонного насоса в сочетании с антагонистами H₂-рецепторов (3,1 см) по сравнению с теми больными, которые не получали ни одного из указанных выше вариантов медикаментозной терапии (4,8 см). На основании проведенного исследования авторы этого сообщения [36] полагают, что применение ингибирующей кислоту терапии связано с предшествующей возможной длиной недавно диагностированного пищевода Барретта при ГЭРБ. Этот факт не связан с годом диагностики (1981–2000 гг.) или с демографическими показателями больных (возраст, пол, этнос, наличие кишечной метаплазии). Однако чтобы подтвердить полученные данные, авторы этого сообщения считают необходимым провести дальнейшие исследования.

Результаты изучения состояния слизистой оболочки пищевода при рефлюкс-эзофагите, в т. ч. и у больных с пищеводом Барретта, по эндоскопическим данным, в значительной степени зависят и от контингента больных, которых удалось обследовать тому или иному конкретному врачу-эндоскописту. В отдельных сообщениях эндоскопическая картина слизистой оболочки пищевода, считающаяся характерной для пищевода Барретта, описывается как красноватая («бархатистая») в отличие от расположенной рядом с ней неизменной слизистой оболочки пищевода (по окраске – бледновато-глянцевой).

Более надежно в эндоскопической диагностике пищевода Барретта выявление длинных фрагментов в виде полос («языков») ярко-красного цвета, «распространяющихся» от розетки кардии в проксимальном направлении. Вообще к описанным выше «языкам» необходимо относиться с определенной осторожностью: мы неоднократно наблюдали [3], что при успешном лечении больных эти «языки» у некоторых из них могут довольно быстро исчезать, за 2–4 недели лечения (да и при гистологическом изучении биопсийного материала в подобных случаях не удавалось выявить данных, свидетельствующих о наличии пищевода Барретта). Эти изменения слизистой оболочки были связаны с воспалительными изменениями. На фоне проводимого успешного лечения у больных ГЭРБ вначале исчезают симптомы, считающиеся харак-

терными для ГЭРБ, затем эндоскопические признаки эзофагита, а позднее наступает заживление эрозий и язв пищевода (при их наличии).

Выявление пищевода Барретта, по данным эзофагоскопии, возможно в следующих случаях:

- при наличии язвы пищевода, окруженной венчиком гиперемии, который может быть различных размеров, или розовой по окраске слизистой оболочки, ширина которой также может быть различной, на фоне бледно-розовой слизистой оболочки пищевода;
- изменении состояния многослойного плоского эпителия, который становится все более розовым (красным), появляется бархатистость (velvete) и рыхлость слизистой оболочки, что замечено и другими исследователями [13];
- наличии более или менее красноватой или розовой окраски слизистой оболочки пищевода различной протяженности, располагающейся в терминальном отделе пищевода; по наблюдениям некоторых исследователей [19, 31], на 2–3 см проксимальнее розетки кардии, в виде сплошного более или менее циркулярно расположенного участка или в виде красноватых «языков» аналогичной окраски, локализующихся проксимальнее розетки кардии, между которыми и проксимальнее которых видна бледно-розовая слизистая оболочка пищевода (с многослойным плоским эпителием, по гистологическим данным).

В подобных случаях граница между различными по строению эпителиями легко различима (особенно при отсутствии резко выраженных воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода). Возможно сочетание указанных выше признаков. В зависимости от протяженности поражения слизистой оболочки пищевода в проксимальном от кардии направлении выделяют длинный (более 3 см) и короткий (менее 3 см) сегменты пищевода Барретта.

Известны различные трудности диагностики пищевода Барретта [9–11, 31, 34]. В ряде случаев при эндоскопическом исследовании трудно определить точную границу между расположением дистального конца пищевода и проксимальной границей желудка [30]. Единственный надежный критерий в подобных случаях – проксимальная граница расположения складок слизистой оболочки желудка.

Нередко возможны и другие, возникающие при проведении эзофагоскопии, определенные трудности проведения прицельной эзофагобиопсии: повышенная перистальтика пищевода, выраженный желудочно-пищеводный рефлюкс, небольшие размеры ложек биопсийных щипцов, позволяющие получить лишь небольшое количество материала на гистологическое исследование, беспокойное поведение больного затрудняет проведение прицельной биопсии. Выявление участков слизистой оболочки пищевода (в материалах биопсий) с наличием кишечной метаплазии и goblet-клеток свидетельствует о наличии пищевода Барретта.

При проведении дифференциальной диагностики неизменной слизистой оболочки пищевода со слизистой оболочкой, рассматриваемой как характерной для пищевода Барретта, необходимо учитывать, что и в норме слизистая оболочка желудка у некоторых больных несколько «смещается» на дистальный отдел пищевода, поэтому выявление у таких больных эпителия, по окраске похожего на желудочный эпителий, еще не показатель, свидетельствующий о наличии пищевода Барретта (в подобных случаях для уточнения диагноза целесообразно проведение множественных прицельных биопсий с последующим гистологическим исследованием полученных фрагментов слизистой оболочки). Дис-

плазия – наиболее известный возможный признак опухолевых изменений в пищеводе Барретта. Уровень (выраженность) дисплазии можно установить лишь при гистологическом исследовании биопсийного материала [16, 17, 20]. Однако при оценке биопсийного материала нередко трудно различить высокий уровень дисплазии и карциному *in situ*. Последний термин все реже применяется в практической работе в связи с возможной путаницей его с интрамукозной карциномой. Известны нередко отмечаемые значительные различия в трактовке дисплазии, по материалам гистологического изучения биопсий, при пищеводе Барретта, поэтому оценку материалов биопсий целесообразно проводить не менее чем двумя различными патоморфологами, независимо друг от друга. Специфические генетические изменения, такие как мутация и потеря p53 опухолеподавляющего гена и Y-хромосом, отмечают параллельно с возрастанием дисплазии.

Замечена часто встречающаяся неравномерность («пятнообразность») расположения на слизистой оболочке пищевода участков метаплазии и дисплазии, в результате этого в ряде случаев проводится биопсия не этих участков. Повышенная перистальтика пищевода у некоторых из этих больных и выраженный желудочно-пищеводный рефлюкс – дополнительные факторы, затрудняющие точное проведение биопсии. При небольших фрагментах слизистой оболочки, полученных при проведении биопсии, нередко возникают затруднения при их интерпретации.

При оценке биопсийного материала, как показали наблюдения, необходимо дифференцировать неопластическую трансформацию от реактивных и регенераторных изменений слизистой оболочки. Предлагается [31] в сомнительных случаях выделять такую дисплазию как «неопределенную» в отличие от дисплазии высокого и низкого уровня и, разумеется, брать таких больных под динамическое наблюдение.

Необходимо также помнить, что отсутствие в гистологических препаратах данных, не подтверждающих наличие пищевода Барретта, еще не свидетельствует об его отсутствии у конкретного больного: возможно, биопсия была проведена вне локализации goblet-клеток или не получено достаточное количество биопсийного материала, что не позволило достаточно достоверно оценить состояние слизистой оболочки пищевода. Иногда удается подтвердить наличие пищевода Барретта лишь при динамическом наблюдении за больными [3], при гистологическом изучении материалов множественных прицельных биопсий (не менее 4 биопсий слизистой оболочки терминального отдела пищевода во время одного эндоскопического исследования в пределах 2–4 см проксимальнее розетки кардии). Поэтому целесообразно проводить не менее 4 биопсий различных участков эндоскопически предполагаемого поражения слизистой оболочки пищевода (на расстоянии около 1 см друг от друга, на 2 см проксимальнее Z-линии).

Медикаментозное лечение больных

Известно, что пищевод Барретта может возникать у больных при прогрессировании ГЭРБ, однако его развитие возможно и у больных, не страдающих этим заболеванием. Известны основные принципы медикаментозного лечения больных ГЭРБ и пищеводом Барретта [5]. Однако вопрос о наиболее эффективном лечении таких больных пока еще окончательно не решен. Очевидно, в связи с этим продолжается разработка наиболее оптимальных вариантов лечения больных ГЭРБ, в т. ч. и сочетающейся с пищеводом Барретта, основные цели которых – устранение не только кли-

нических проявлений ГЭРБ, но и ликвидация всех гистологических признаков поражения пищевода, считающихся характерными для пищевода Барретта, и выздоровление больных.

Нередко предполагается, что выбор варианта лечения больных с пищеводом Барретта зависит в основном от наличия и степени дисплазии, однако это не всегда так: возможна как «остановка» прогрессирования дисплазии, так и ее обратное развитие. Сравнительно часто желудочно-пищеводный рефлюкс кислого желудочного содержимого в пищевод рассматривается в качестве основного фактора возникновения не только ГЭРБ, но и пищевода Барретта. Именно поэтому медикаментозное лечение больных в основном направлено на ингибирование кислотообразования в желудке и устранение (уменьшение частоты и интенсивности) желудочно-пищеводного рефлюкса.

Предпочтение в лечении больных в последнее время часто отдается оригинальным ингибиторам протонного насоса (омепразол, пантопризол, лансопризол, рабепразол (Париет) или эзомепразол), используемым в лечении больных, чаще всего в терапевтических дозах (соответственно по 20 мг, 40 мг, 30 мг, 20 мг, 20 мг два раза в день или эзомепразол по 40 мг один раз в день). В отличие от других ингибиторов протонного насоса стойкий антисекреторный эффект рабепразола (Париета) отмечается уже с первых суток приема и держится значительно дольше: 17–24 часа. Кроме того, рабепразол (Париет) обеспечивает наиболее предсказуемый эффект, так как он метаболизируется преимущественно минуя систему цитохрома P450. Основным путем расщепления и выведения из организма рабепразола (Париета) определяет меньший риск его лекарственных взаимодействий с другими препаратами и улучшенный профиль безопасности. При резистентности к ингибиторам протонного насоса (PPI) в лечении больных следует использовать антагонисты H₂-рецепторов (ранитидин или фамотидин, соответственно по 150 мг и 20 мг два раза в день).

Ингибирование кислотообразования в желудке приводит не только к уменьшению в нем общего объема кислоты, но и к уменьшению закисления содержимого двенадцатиперстной кишки, что, в свою очередь, приводит к торможению выделения протеаз, прежде всего трипсина, – факторов, оказывающих патологическое воздействие на слизистую оболочку желудка и пищевода. Однако остается патологическое воздействие желчных кислот на слизистую оболочку пищевода, поступающих в его просвет вместе с содержимым желудка. Использование в лечении больных пищеводом Барретта оригинальных PPI не приводит к адсорбции желчных кислот. Поэтому целесообразно в лечении больных дополнительно использовать и невясывающиеся антацидные препараты (фосфалюгель, алмагель Нео, маалокс) 2–3 раза в день через час после приема пищи. Это позволит не только адсорбировать желчные кислоты, поступившие с дуоденогастральным рефлюксом в желудок, но и снизить уровень кислотности в просвете желудка (использование в лечении больных лишь PPI не позволяет на 100 % ингибировать кислотообразование в желудке).

Для более быстрого устранения изжоги (жжения) и/или боли за грудиной и/или в эпигастриальной области, а также при наличии симптома быстрого насыщения в лечении больных дополнительно целесообразно использовать прокинетики (домперидон или метоклопрамид, соответственно по 10 мг три раза в день за 15–20 минут до еды). Наличие у больных симптомов, ассоциируемых с повышенной чувствительностью желудка к рас-

тяжению (появление тяжести, переполнения и/или вздутия в эпигастральной области, возникающих во время или непосредственно после приема пищи), – показание к дополнительному назначению в лечении больных ферментных препаратов, не содержащих желчных кислот (панкреатин, пензитал, креон и др.), в основном в терапии «по требованию» в стандартных дозах.

Исчезновение клинических симптомов в результате проводимого лечения больных с пищеводом Барретта не является показателем полного выздоровления больных, поэтому их лечение, прежде всего РРІ, целесообразно продолжить в уменьшенных на 50 % дозировках препаратов.

Учитывая наличие разных факторов, приводящих к появлению пищевода Барретта, при длительном лечении больных (в случаях отсутствия эффекта в улучшении состояния слизистой оболочки пищевода) целесообразно периодически чередовать лечение больных препаратами, ингибирующими кислотообразование в желудке, с препаратами, обладающими обволакивающим и цитопротективным действием, предохраняющим слизистую оболочку пищевода от агрессивного воздействия желчных кислот и панкреатических ферментов. Например, в лечении больных можно периодически использовать сукральфат гель по 1,0 г за час до завтрака и вечером перед сном в течение не менее 6 недель. Однако возможности такого варианта лечения больных с пищеводом Барретта пока еще не совсем ясны, хотя использование этого препарата в лечении некоторых больных ГЭРБ дает определенный положительный эффект.

Необходимо помнить, что аденокарцинома пищевода может появиться и после устранения видимых через обычный эндоскоп патологических изменений слизистой оболочки пищевода. При постоянном лечении РРІ больных с пищеводом Барретта, по данным гистологического изучения материалов прицельных биопсий, удается обнаружить участки «наползания» многослойного плоского эпителия пищевода на метаплазированный однослойный цилиндрический эпителий желудка или кишечника в терминальном отделе пищевода [3, 6, 24], что в определенной степени свидетельствует о некоторой эффективности проводимого лечения. К сожалению, «антирефлюксная» терапия не оказывает влияния на более или менее значительную протяженность участков метаплазированного цилиндрического эпителия в пищеводе, а следовательно, не уменьшается и риск возникновения аденокарциномы пищевода. Однако проведение такой терапии позволяет улучшить самочувствие больных, повысить качество их жизни и, по-видимому, увеличить длительность жизни больных.

Важно периодически проводить динамическое обследование больных с пищеводом Барретта. Известны различные предложения по срокам проведения контрольных обследований таких больных с обязательным проведением эзофагоскопии с прицельной биопсией и с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала, полученного из терминального отдела пищевода – соответственно регулярно через 1–2–3–6 месяцев или один год. Такое наблюдение, по нашему мнению, должно быть достаточно активным со стороны врача: часть больных, успешно пролеченных нами по поводу ГЭРБ (с выявленным пищеводом Барретта), в период последующих контрольных обследований при хорошем самочувствии (при отсутствии клинических признаков рефлюкс-эзофагита) не очень охотно соглашались (или вообще отказывались) являться на повторное клинко-эндоскопическое обследование, особенно в тех слу-

чаях, когда у больных имеется пониженная болевая чувствительность (наличие желудочно-пищеводного рефлюкса редко сопровождается появлением боли и изжоги за грудиной и/или в эпигастральной области) или это обследование проводится чаще чем два раза в год.

Хирургическое лечение больных

Обычно дисплазия при пищеводе Барретта рассматривается в качестве предракового состояния [37], которое связано с увеличением риска возникновения аденокарциномы пищевода. Достаточно известны и определенные трудности выявления дисплазии при пищеводе Барретта, связанные, прежде всего, в связи с вариабельностью распространенности дисплазии.

С целью более точного определения размеров распространенности дисплазии среди отдельных лиц с пищеводом Барретта, которые были доступны для регистрации и для проведения химиотерапевтического лечения, проведено исследование [37], в котором проанализирован патоморфологический архив (за 5 лет) трех учреждений, в котором упоминалось о всех случаях диагностики пищевода Барретта (из анализа исключены все случаи малигнизации и повторные случаи направлений больных). В целом было идентифицировано 790 случаев пищевода Барретта, среди которых у 37 больных (4,7 %) была обнаружена низкодифференцированная дисплазия и у 20 больных (2,5 %) – высокодифференцированная дисплазия. На основании анализа полученных данных подтверждена низкая частота распространенности низкодифференцированной дисплазии, что, по мнению авторов этого исследования, будет способствовать созданию проекта клинических исследований по разработке целесообразности проведения химиопрофилактических вмешательств при пищеводе Барретта. К сожалению, нет достоверных сведений о выживаемости таких больных после проведенного лечения.

Периодически в литературе обсуждается вопрос о возможных вариантах хирургического лечения больных с пищеводом Барретта. Основные аргументы за его целесообразность чаще следующие:

1) вероятность развития аденокарциномы пищевода у части больных с появлением отдаленных метастазов;

2) трудности ранней диагностики аденокарциномы пищевода, в т. ч. с использованием рентгенологического, эндоскопического и гистологического методов исследования материалов прицельных эзофагобиопсий, особенно при инвазивном раке; к тому же, дисплазия может быть не выявлена и из-за недостаточной точности проведения биопсии и получения небольшого объема материала, полученного на гистологическое исследование;

3) необходимость периодического контрольного проведения эндоскопического исследования с проведением множественных прицельных биопсий (не менее 4 биопсий на расстоянии около 1 см друг от друга, проксимальнее кардии на 2–3 см);

4) известные трудности морфологической интерпретации полученных данных.

Аргументы за нецелесообразность проведения хирургического лечения больных при впервые выявленном пищеводе Барретта:

1) возможна первоначальная ошибочная интерпретация морфологических изменений слизистой оболочки, расцененных как дисплазия, а позднее – как следствие реактивных изменений, регрессирующих под воздействием «антирефлюксной» терапии [29, 30];

2) известна возможность регрессии дисплазии эпителия слизистой оболочки пищевода при лече-

нии больных с пищеводом Барретта под воздействием так называемой антирефлюксной терапии;

3) вероятность развития аденокарциномы пищевода отмечается не у всех больных;

4) возникновение аденокарциномы пищевода возможно нередко лишь спустя 20 лет после его первичного обнаружения;

5) у части больных, даже при высокой степени дисплазии, не развивается аденокарцинома пищевода;

6) не отмечается тенденции к увеличению протяженности очагов метаплазии у части больных пищеводом Барретта несмотря на прогрессирующие ГЭРБ [29, 30];

7) существует вероятность возникновения операционных и послеоперационных, в т. ч. и летальных, осложнений (до 4–10 %);

8) у части больных имеются противопоказания к хирургическому лечению, ассоциируемые с сопутствующими заболеваниями;

9) некоторые больные отказываются от хирургического лечения.

Оценивая эффективность хирургического лечения больных с пищеводом Барретта, следует заметить следующее. Проведение фундопликации по Ниссену позволяет у большинства больных устранить такие симптомы ГЭРБ, как отрыжка и изжога (при их наличии до хирургического лечения), рецидивы которых достаточно вероятны; к тому же эта операция не может предотвратить появления аденокарциномы пищевода.

Известны попытки неоднократного проведения лазерной фотокоагуляции (с этой целью обычно используется аргонный лазер) и электрокоагуляции с помощью токов высокой частоты очагов метаплазированного эпителия, локализующегося в терминальном отделе пищевода (в т. ч. и при лечении больных в сочетании с проведением антисекреторной терапии). Однако пока еще не ясно многое. Насколько эффективно проведение лазерной фотокоагуляции в сочетании с антисекреторной терапией? Может ли такое лечение предотвратить развитие аденокарциномы пищевода? Само по себе появление коррозивного рубца после проведения лазерной терапии – фактор риска [31] возникновения аденокарциномы пищевода. Не оправдала себя как электрокоагуляция в пищеводе метаплазированного эпителия, так и фотодинамическая терапия.

Пока еще нет единой точки зрения по хирургическому лечению больных с пищеводом Барретта с высокой степенью дисплазии. По-видимому, в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход при выборе варианта лечения больных, в т. ч. и с учетом данных динамического наблюдения за состоянием этих больных. Радикальной операцией остается резекция дистального отдела пищевода и кардии желудка больным с выявленным пищеводом Барретта [35]. Однако насколько целесообразно широкое проведение этой операции больным с пищеводом Барретта, еще нуждается в уточнении.

Литература

1. Аруин Л.И. Пищевод Барретта и *Helicobacter pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. Т. X. № 2. С. 5–9.
2. Билхарц Л.И. Осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. Т. VIII. № 5. С. 69–76.
3. Васильев Ю.В. Эндоскопическая диагностика пищевода Барретта // Актуальные вопросы диагностической и лечебной эндоскопии (Сборник научных трудов). Тверь, 2001. С. 34–40.
4. Васильев Ю.В. Координат в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. Т. III. № 3. С. 23–26.
5. Васильев Ю.В., Носкова К.К. Пептическая язва пищевода. Пищевод Барретта и лечение больных // Клиническая геронтология. 2001. № 8. С. 26.

6. Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения // Блокаторы H2-рецепторов гистамина. М.: Дубль Фрейг, 2002. 95 с.
7. Barrett N.R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis // Br. J. Surg. 1950. Vol. 38. P. 175–182.
8. Barrett N.R. The lower esophagus lined by columnar epithelium // Surgery. 1957. Vol. 41. P. 881.
9. Blot W.J., Devesa S.S., Fraumeni J.F. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update // JAMA. 1995. Vol. 270. P. 1320.
10. Cameron A.J., Ott B.J., Payne W.S. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus // N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 313. P. 857–859.
11. Cameron A.J., Carpenter H.A. Barrett's oesophagus, high grade dysplasia and early adenocarcinoma. Comparison of endoscopic biopsy and surgical pathology findings // Gut. 1996. Vol. 38 (Suppl. 1). P. 92.
12. Carton E., Calldwell M.T., McDonald G. Specialized intestinal in patients with gastroesophageal reflux disease // Br. J. Surg. 2000. Vol. 87. P. 116–121.
13. Desbaillets L. G., Mangla J.C. Endoscopic Diagnosis of Barrett's Esophagus // Endoscopy. 1976. Vol. 8. С. 65–70.
14. P Dixon M.F., Neville M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? // GUT. 2001. Vol. 49. P. 359–363.
15. Grenbaek M., Becker U., Johansen D. et al. Популяционное когортное исследование связи между приемом алкоголя и развитием рака верхних отделов пищеварительного тракта // BMJ. 1998. Vol. 317. P. 844–848.
16. Hameeteman W., Tytgat G.N.J., Houthoff H.J., van den Tweel J.G. Barrett's esophagus; development of dysplasia and adenocarcinoma // Gastroenterology. 1989. Vol. 96. P. 1249–1256.
17. Howden C.W., Hornung C.A. Обобщенные данные исследований взаимосвязи пищевода Барретта с неоплазмами толстой кишки // Am. J. Gastroenterol. 1995. Vol. 90. P. 1814–1819.
18. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor esophageal adenocarcinoma // N. ENGL. J. MED. 1999. Vol. 340. P. 825–831.
19. McClave S.A., Worth Bouyce H. Jr., Gottfried M.R. Early diagnosis of columnar-lined esophagus: a new endoscopic diagnostic criterion // Gastrointest. 1987. Vol. 33. P. 413–416.
20. Menke-Phuyers M.B., Hop W.C. Dees J. et al. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus // The Rotterdam Esophageal Tumor Group. Cancer. 1993. Vol. 72. P. 1155–1158.
21. Ottenjann R., Elster K. Atlas Disease of the Upper Gastrointestinal Tract // Philadelphia. 1980. 372 p.
22. Paull A., Trier J. S., Dalton M.D. et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus // N. J. Med. 1976. Vol. 295. P. 476.
23. Pera M., Cameron A.J., Trastek V.F. et al. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction // Gastroenterology. 1993. Vol. 104. P. 510–513.
24. Petersa F.T., Ganesh S., Kuipers E., Sluiterb W.J. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomized double blind study // Gut. 1999. Vol. 45. P. 489–484.
25. Ruddell R.H. The biopsy diagnosis of gastroesophageal reflux disease, «carditis», and Barrett's esophagus, and sequelae of therapy // Am. J. Surg. Pathol. 1996. S. 31–51.
26. Schiller K.F.R., Cockel R., Hunt R.A. A Color Atlas of Gastrointestinal Endoscopy // London. 1986. 240 p.
27. Sharma P., Westona A.P., Morale A.P. Relative risk dyspepsia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia // Gut. 2000. Vol. 46. P. 9–13.
28. Siman J.H., Forsgren A., Berglund G., Floren C. H. Helicobacter pylori infection is associated with a decreased risk of developing esophageal neoplasms // Helicobacter. 2001. Vol. 6. P. 310–316.
29. Spechler S., Goyal R.K. Barrett's esophagus // N. Engl. J. Med. 1986. Vol. 315. P. 362–371.
30. Spechler S., Goyal R.K. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett // Gastroenterology. 1996. Vol. 110. P. 614–621.
31. Van den Boogert J., van den Hillegersberg R., de Bruin R.W.F. et al. Barrett's Oesophagus: Pathophysiology Diagnosis and Management // Scand. J. Gastroenterol. 1998. Vol. 33. P. 349–453.
32. Weinstein W.M., Ippoliti A.F. The diagnosis of Barrett's esophagus; goblets, goblets, goblets // Gastrointest. Endoscopy. 1996. Vol. 44. P. 91–95.
33. Weston A.P., Badr A.S., Topalovski M. et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric Helicobacter pylori infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95. P. 387–394.
34. Vaezi M.F., Falk G.W., Peek R.M. et al. CagA-positive strains of Helicobacter pylori may protect Barrett's esophagus // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95. P. 2206–2211.

35. Ye W., Chow W.H., Lagergren J. et al. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121. P. 1286–1293.
36. El-Serag H.B., Aguirre T., Kuebel M. et al. The length of newly diag-

nosed Barret's esophagus and prior use of acid suppressive therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 19. P. 1255–1260.

37. Lao C.D., Simmons V., Syngal S. et al. Dysplasia in Barret's esophagus. Implications for chemoprevention // *Cancer*. 2004. Vol. 100. P. 1621–1627.

Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков

П.О. Богомолов, А.В. Петраков, О.С. Кузьмина

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ЦНИИГ, Москва

Печёночная энцефалопатия (ПЭ) – синдром, объединяющий комплекс потенциально обратимых психических и неврологических нарушений, возникающих в результате острой или хронической печёночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови. Расстройства психики проявляются в изменении сознания, поведения, снижении интеллекта, нарушении речи, а неврологические – в патологических нервно-мышечных и нейрофизиологических сдвигах.

Потенциально обратимые нарушения варьируют по интенсивности и могут наблюдаться в разных комбинациях, что позволяет выделить 5 стадий ПЭ – от латентной (0) до печёночной комы (IV).

Пристальное внимание к изучению патогенеза, разработке новых методов диагностики и ведению пациентов с ПЭ обусловлено весомой ролью этого состояния в формировании фатальных исходов циррозов печени. По сути, на финальных стадиях циррозов печени мы сталкиваемся с двумя основными жизнеугрожающими проблемами – кровотечением или ПЭ. Причём кровотечение также является фактором развития и прогрессии ПЭ.

ПЭ быстро развивается и прогрессирует при наличии портосистемных шунтов, но чаще мы имеем дело с формированием ПЭ на фоне формирующейся печёночно-клеточной недостаточности. У пациентов с компенсированным циррозом печени ПЭ представляет собой бессимптомное состояние, выявляемое только специальными методиками (например, тестом связи чисел) – это так называемая латентная ПЭ. Латентную ПЭ выявляют у 30–80 % больных циррозом печени. Прогностическая значимость ПЭ нашла своё отражение в основных классификациях оценки компенсации заболеваний печени, в частности степень ПЭ является одним из базисных элементов шкалы Child–Pugh. Согласно данной шкалы латентная ПЭ или её отсутствие свидетельствует о компенсации заболевания (Child A), ПЭ I–II стадии соответствуют субкомпенсации цирроза печени (Child B), а III и IV стадии ПЭ отражают декомпенсацию основного заболевания (Child C).

Патофизиология

Традиционно развитие ПЭ связывается с изучением нейротоксических метаболитов. Исходя из этого увеличение их концентраций в системном кровотоке связывают с двумя аспектами – нарастающей печёночно-клеточной недостаточностью и формированием портосистемных шунтов. В этих условиях нейротоксины – азотсодержащие соединения оказывают прямое токсическое действие на ЦНС. Объектом воздействия этих токсичных метаболитов является астроглия ЦНС, играющая принципиальную роль в трофике нейронов и процессах нейротрансмиссии – «гипотеза глии». При этом надо признать, что не существует единственного метаболического нарушения, вызывающего ПЭ, да и патогенез этого состояния до конца не изучен.

В роли токсических метаболитов рассматриваются эндогенные нейротоксины и ложные нейротрансмиттеры, способные проникать через гемато-энцефалический барьер. Среди нейрогенных токсинов наиболее значимую роль отводят аммиаку. Его уровень в крови повышен у 90 % больных циррозами печени и ПЭ, а содержание его в головном мозге также увеличено.

В головном мозге цикл мочевины не функционирует, поэтому удаление из него аммиака происходит различными путями. В условиях избытка аммиака запасы глутамата (важного возбуждающего медиатора) истощаются, и происходит накопление глутамина. Содержание глутамина и α -кетоглутарата в спинномозговой жидкости коррелирует с выраженностью ПЭ.

Однако у 10 % больных вне зависимости от глубины ПЭ в крови сохраняется нормальный уровень аммиака, что подтверждает участие других механизмов в развитии ПЭ. Производные метионина, особенно меркаптаны, вызывают ПЭ так же, как эндогенные бензодиазепины, ГАМК-подобные молекулы, короткоцепочечные жирные кислоты, фенолы. В астроцитах нарушается экспрессия моноаминоксидазы B, глутаминсинтетазы, синтез нейрональных мессенджеров (моноаминоксидазы A, NO-синтетазы).

Продукция токсических веществ в желудке, кишечнике, нарушение моторики ЖКТ, печёночно-клеточная недостаточность, уменьшение нейтрализации аммиака мышцами и другими органами – очевидные патогенетические пути увеличения концентрации нейротоксических метаболитов в системном кровотоке. Развивающееся вследствие этого повреждение ЦНС реализуется через осмотические расстройства астроцитов, нарушение астроцитарно-нейрональных, астроцитарно-эндотелиальных взаимосвязей.

Патоморфология

Внедрение в практику новых прижизненных методов исследования головного мозга (магнитно-резонансная спектроскопия, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная венография) позволило верифицировать морфологический субстрат повреждения ЦНС при ПЭ. Это феномен отёка астроглии, приводящий к серьёзным функциональным последствиям. Несмотря на отсутствие клинических признаков повышения внутричерепного давления, чётко зафиксированы нарушения системы,