



ЛЕКЦИЯ

ПОРТАЛЬНАЯ БИЛИОПАТИЯ

Д. Гарбузенко, доктор медицинских наук
Южно-Уральский государственный
медицинский университет, Челябинск
E-mail: garb@inbox.ru

Рассматривается патогенез, клиника, диагностика и методы лечения портальной билиопатии – осложнения, которое выявляется главным образом у больных с внепеченочной обструкцией воротной вены и сопровождается структурными аномалиями желчных путей и варикозными расширением вен холедоха.

Ключевые слова: портальная гипертензия, внепеченочная обструкция воротной вены, портальная билиопатия.

9. Zhou S. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4 // *Curr. Drug. Metab.* – 2008; 9 (4): 310–22.

10. Hammann F., Gutmann H., Baumann U. et al. Classification of cytochrome p(450) activities using machine learning methods // *Mol. Pharm.* – 2009; 6 (6): 1920–6.

11. Woolfrey S., Gammack N., Dewar M. et al. Fluoxetine-warfarin interaction // *BMJ.* – 1993; 307: 241.

12. Dent L., Orrock M. Warfarin/fluoxetine and diazepam-fluoxetine interaction // *Pharmacotherapy.* – 1997; 17: 170–2.

13. Sternbach H. Fluoxetine-associated potentiation of calcium-channel blockers // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1991; 11: 390–1.

14. Yap K., Low S. Interaction of fluvoxamine with warfarin in an elderly woman // *Singapore Med. J.* – 1999; 40: 480–2.

15. Benfield P., Ward A. Fluvoxamine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness // *Drugs.* – 1986; 32: 313–34.

16. Preskorn S., Greenblatt D., Flockhart D. et al. Comparison of duloxetine, escitalopram, and sertraline effects on cytochrome P450 2D6 function in healthy volunteers // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2007; 27: 28–34.

17. Priskorn M., Sidhu J., Larsen F. et al. Investigation of multiple dose citalopram on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1997; 44: 199–202.

18. Gutierrez M., Abramowicz W. Lack of effect of a single dose of ketoconazole on the pharmacokinetics of citalopram // *Pharmacotherapy.* – 2001; 21: 163–8.

PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMORBIDITY: THE POSSIBILITY OF DRUG INTERACTIONS AT THE LEVEL OF METABOLISM

E. Fomin; I. Baichorov, Professor E. Shikh, MD; Professor Zh. Sizova, MD

Research Center for Examination of Medical Products

City Polyclinic Two, Moscow

I.M. Sechenov First State Medical University

Affective disorders are implicated in the pathogenesis of somatic diseases, such as hypertension, angina pectoris, myocardial infarction, asthma, etc., or aggravate their course. Thus, combination pharmacotherapy with drugs from different groups is used in patients with comorbidity. The CYP3A4 isoenzyme is known to metabolize about 70% of all known drugs. There are many CYP3A4 inhibitors among antidepressants. If a drug substrate is co-administered with a CYP3A4 inhibitor, the metabolism of the substrate slows down and it can be accumulated in the body; this increases the risk of adverse reactions.

When comorbidities are treated, drugs should be prescribed with regard to metabolic pathways, which will make it possible to predict a priori undesirable interactions and to enhance the safety of performed combination therapy.

Key words: comorbid patients, somatic disorders, depression, pharmacotherapy, metabolism, CYP3A4, interaction, safety.

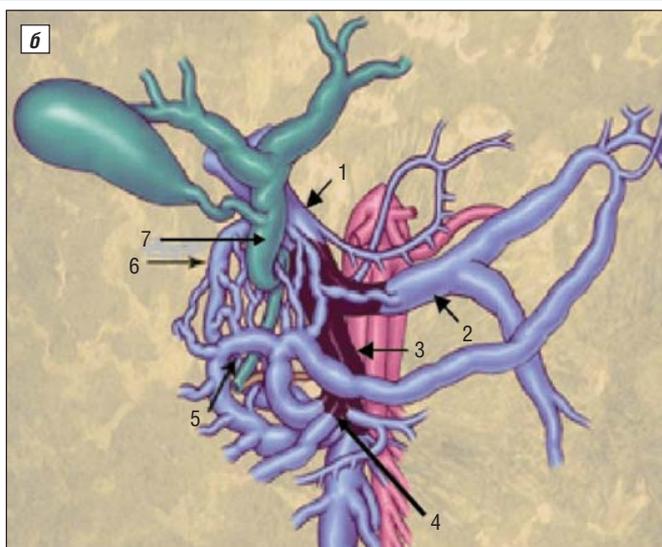
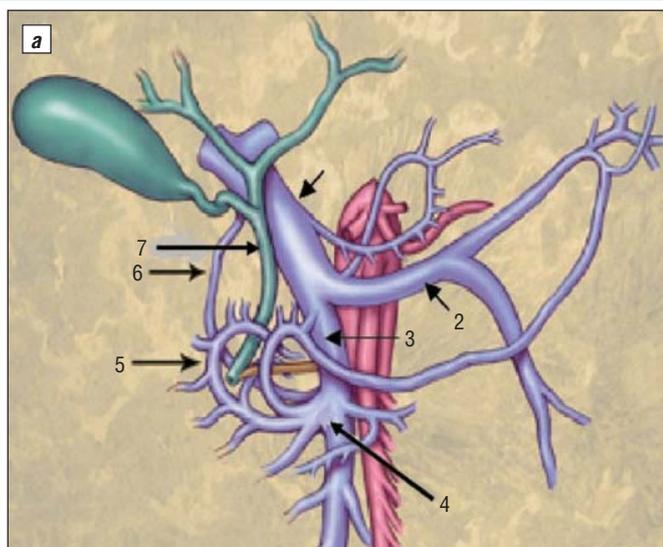
Термин «портальная билиопатия» (ПБ; синонимы – псевдосклерозирующий холангит, псевдохолангиокарцинома, холангиопатия, ассоциированная с портальной гипертензией, холангиопатия, ассоциированная с портальной каверновой) широко используется с 90-х годов прошлого столетия и отражает связь между структурными аномалиями билиарного тракта и портальной гипертензией. Наиболее часто ПБ встречается у больных с внепеченочной обструкцией воротной вены (81–100%), намного реже – при циррозе печени (0–30%) [4].

Первое описание изменений внепеченочных желчных путей, вызванных кавернозной трансформацией воротной вены, представили J. Fraseg и A. Brown в 1944 г., а спустя 11 лет о механической желтухе, ассоциированной с внепеченочной обструкцией воротной вены, сообщили J. Gibson и R. Richards [11].

Нарушения, характерные для ПБ, включают структурные аномалии как внутри-, так и внепеченочных желчных путей в виде участков сужения и расширения вследствие локальных гемодинамических нарушений, вызванных длительной окклюзией воротной вены.

Существуют 3 основных теории патогенеза ПБ, которые, скорее, не исключают, а дополняют друг друга. Одна из них объясняет механизм ее развития компрессией общего желчного протока крупными венозными коллатеральными, образовавшимися как следствие длительно существующего тромбоза воротной вены и ее кавернозной трансформации (см. рисунок). При распространении тромбоза на проксимальную часть верхней брыжеечной вены блокированный венозный кровоток направляется в правую ободочную и желудочно-сальниковую вены. Из них кровь ретроградно поступает в передние панкреатодуоденальные вены, которые сообщаются с задними панкреатодуоденальными венами, впадающими в воротную вену выше места тромбоза. Расширение панкреатодуоденальных вен при этом приводит к сдавлению и перегибу ретропанкреатической части холедоха в проекции верхней части головки поджелудочной железы [27].

Кроме того, важную роль в компрессии общего желчного протока играют тесно связанные с ним мелкие вены, анастомозирующие с воротной, желудочными и панкреатодуоденальными венами. Одни из них, обнаруженные в 1932 г. T. Petren, располагаются параллельно холедоху и интимно прилегают к нему, другие, описанные в 1961 г. J. Saint, образуют сосудистую



Потенциальные механизмы развития ПБ: а – венозная система в области головки поджелудочной железы и общего желчного протока в норме; б – при ПБ; 1 – воротная вена; 2 – селезеночная вена; 3 – верхняя брыжеечная вена; 4 – желудочно-ободочный ствол; 5 – передние панкреатодуоденальные вены; 6 – задние панкреатодуоденальные вены; 7 – общий желчный проток

сеть непосредственно в его стенке. В случае длительной окклюзии воротной вены они выполняют роль портопортальных шунтов и при этом существенно расширяются [24].

В 1982 г. S. Williams и соавт. [28] впервые представили холангиографические доказательства компрессионной теории, которые в дальнейшем были верифицированы данными эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и магнитно-резонансной холангиографии (МРХГ). Подтверждает этот механизм также обратимость изменений желчных путей после хирургической декомпрессии портальной системы.

Согласно ишемической теории, длительный тромбоз воротной вены вызывает склероз вен, дренирующих желчные протоки, что в свою очередь приводит к повреждению капилляров и артериол, нарушению микроциркуляции и формированию стриктур холедоха. Следует добавить, что при кавернозной трансформации воротной вены происходит не только расширение перипортальных коллатералей, но и ангиогенез, а с образованием соединительной ткани она становится похожей на пористую твердую опухоль, не исчезающую после шунтирующих операций [10].

Третья, инфекционная теория, предполагает, что причиной желтухи у больных с внепеченочной обструкцией воротной вены является холангит, приводящий к рубцеванию и образованию стриктур холедоха. J. Dilwari и Y. Chawla [12], обнаружив изменения желчных путей у всех 20 обследованных с данной патологией, назвали выявленные холангиографические аномалии псевдосклерозирующим холангитом. Однако подобный термин нельзя считать правильным, поскольку холангит не является обычной находкой у пациентов с ПБ и, как правило, развивается поздно.

Основные клинические проявления ПБ обусловлены частичным сдавлением общего желчного протока (его полная обтурация встречается редко). ПБ свойственны периодическая лихорадка с ознобом, желтуха, в некоторых случаях – боли в животе. Эти признаки могут быть изолированными или встречаться в комбинации [3]. Описаны случаи гемобилии вследствие разрыва варикозно-расширенных вен холедо-

ха [18] и желудочно-кишечного кровотечения из варикозных узлов гепатикоеюноанастомоза [21]. Вместе с тем у большинства больных ПБ протекает бессимптомно и диагностируется лишь при дополнительных методах обследования. В этой связи важно отметить, что не выявленный своевременно холедохаальный варикоз может способствовать чрезмерной кровопотере при операциях на желчных путях [8].

Кроме того, трудность дифференциальной диагностики ПБ с первичным склерозирующим холангитом и раком панкреатодуоденальной зоны в ряде случаев может привести к необоснованному диагностическим манипуляциям и хирургическим вмешательствам [27].

Первоначально для исследования изменений желчных путей, характерных для ПБ, использовали ЭРХПГ. Было установлено, что они локализовались преимущественно в общем желчном протоке и проявлялись наличием гладких стриктур и супрастенотических расширений, а также изгибами и вдавлениями контура холедоха, вызванными расширенными коллатеральными венами. При вовлечении в процесс внутрипеченочных желчных протоков определялись их множественные стриктуры и мешотчатые дилатации [16].

В настоящее время ЭРХПГ из-за инвазивности процедуры использовать для диагностики ПБ не рекомендуется. Ее целесообразно применять лишь перед предполагаемым терапевтическим вмешательством. Напротив, МРХГ, дополненная магнитно-резонансной портографией (МРПГ) или без таковой, является исследованием 1-й линии для инструментальной диагностики ПБ [9]. В соответствии с патогенезом данного заболевания изменения внепеченочных желчных путей, выявленные при МРХГ, по характеру их сужения классифицируют как варикоидный, фиброзный или смешанный типы. В 1-м случае неровность контуров и более острый угол общего желчного протока, расположенного в проекции верхней части головки поджелудочной железы, обусловлены прежде всего множественными внешними гладкими сдавлениями расширенными коллатеральными венами, что хорошо видно при МРХГ в сочетании с МРПГ. При фиброзном типе определяются локальные стриктуры и супрастенотические расшире-

ния холедоха [23]. Комбинация указанных методов позволяет отифференцировать варикоз общего желчного протока от камней. Кроме того, при МРПГ четко отображаются спленопортальная ось и портосистемные коллатерали [7].

Эндоскопическая ультрасонография хорошо идентифицирует венозные коллатерали, окружающие общий желчный проток, и может дать дополнительную информацию о причине его обструкции, если другие методы визуализации оказались неэффективными [20].

Больные с бессимптомным течением ПБ, как правило, в лечении не нуждаются, а при обнаружении лабораторных признаков холестаза их необходимо обследовать для установления его причин [15].

Единого мнения о лечебной тактике при наличии симптомов заболевания в настоящее время нет. Изначально при сочетании ПБ с холедохолитиазом и (или) холангитом, а также стриктурой внепеченочных желчных путей предпочтение отдавали эндоскопическому лечению. Оно включало в себя эндоскопическую папилосфинктеротомию, удаление камня с помощью корзины Dormia, механическую литотрипсию и дилатацию стриктуры желчных протоков с установкой (или без таковой) пластикового стента или назобилиарного дренирования [19]. Вместе с тем при применении этих методов возможны серьезные проблемы. В частности, варикозные узлы, выявленные посредством РПХГ как дефекты наполнения, могут быть приняты за камни, а попытка их экстракции способна привести к тяжелым кровотечениям. Опасность во время папилосфинктеротомии представляют венозные коллатерали в области большого дуоденального сосочка [25]. Хотя эндобилиарное стентирование пластиковым протезом, как правило, не сопровождается клинически значимой гемобилией, вследствие его установки могут развиваться холангит, холецистит, панкреатит [13]. Применять металлические саморасправляющиеся стенты при ПБ не рекомендуется из-за высокой вероятности закупорки протеза с последующей необходимостью его замены при высоком риске массивного кровотечения [17].

Большинство исследователей предпочитают применять эндоскопические методы лишь при холедохолитиазе. Наличие же стриктур, часто обусловленных сдавлением общего желчного протока расширенными коллатеральными венами, при отсутствии холангита рассматривается как показание к шунтирующему портальный кровоток хирургическим вмешательством [9].

Первую операцию, выполненную по поводу симптоматической ПБ, провел в 1965 г. А. Hunt. Она заключалась в отделении расширенных коллатеральных вен от холедоха. Автор сообщил об уменьшении желтухи в раннем послеоперационном периоде [14]. В дальнейшем в связи с опасностью интраоперационного кровотечения этот метод распространения не получил.

Г. Choudhuri и соавт. [6] в 1988 г. впервые описали случай эффективного портосистемного шунтирования при симптоматической ПБ. Был наложен проксимальный спленоренальный анастомоз больному с подпеченочной портальной гипертензией, вызванной внепеченочной обструкцией воротной вены, желудочно-кишечным кровотечением и механической желтухой вследствие компрессии портальной кавернозной обструкции протока. Спустя 10 лет А. Chaudhary и соавт. [5] сообщили о 9 пациентах с симптоматической ПБ, из которых 7 перенесли проксимальное спленоренальное шунтирование. Операция оказалась эффективной у 5 больных, 2 пациентам позднее из-за рефрактерных стриктур желчных протоков потребовалась гепатикоэнтеростомия по Ру.

Подобная тактика лечения больных с симптоматической ПБ, вызванной внепеченочной обструкцией воротной вены, была признана оптимальной и другими специалистами. Кроме того, Е. Vibert и соавт. [26] предложили осуществлять спленоренальное шунтирование, используя внебрюшинный доступ, что, по их мнению, позволяло избежать формирования спаек брюшины, способных затруднить выполнение билиодигестивного анастомоза, необходимость в котором могла возникнуть в дальнейшем. Некоторые авторы для декомпрессии портальной системы проводили мезентерикокавальное шунтирование [22], в ряде случаев был эффективен и трансъюгулярный внутривеночный портосистемный шунт [2].

Преимущества данной лечебной тактики заключаются в следующем:

- 1) успешное портосистемное шунтирование у больных с подпеченочной портальной гипертензией, вызванной внепеченочной обструкцией воротной вены, не только предотвращает кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, но и у большинства из них может быть единственным эффективным методом, устраняющим признаки ПБ;
- 2) наложение билиодигестивного анастомоза при ПБ без декомпрессии системы воротной вены из-за большого количества венозных коллатералей связано с риском тяжелых интраоперационных кровотечений;
- 3) даже если портосистемное шунтирование не сможет полностью восстановить проходимость желчных путей, вызванная им достаточная декомпрессия венозных коллатералей делает более безопасным дальнейшее выполнение билиодигестивного анастомоза [1].

Таким образом, несмотря на то, что структурные нарушения желчных путей характерны для большинства больных с внепеченочной обструкцией воротной вены, симптоматическая ПБ встречается довольно редко. Среди причин ее развития выделяют компрессию общего желчного протока расширенными коллатеральными венами, его ишемию в результате венозного тромбоза и инфекцию. Диагностическим методом выбора является МРХГ, которая осуществляется при появлении клинических и биохимических признаков заболевания. Наличие холедохолитиаза и (или) холангита при ПБ служит показанием к эндоскопическому лечению. Во всех остальных случаях при наличии симптомов заболевания больным с внепеченочной обструкцией воротной вены наиболее целесообразно портосистемное шунтирование, которое не только устраняет компрессию общего желчного протока расширенными коллатеральными венами, но и при необходимости делает более безопасным дальнейшее выполнение билиодигестивного анастомоза.

Литература

1. Agarwal A., Sharma D., Sing S. et al. Portal biliopathy: a study of 39 surgically treated patients // HPB. – 2011; 13 (1): 33–9.
2. Bayraktar Y., Oztürk M., Egesel T. et al. Disappearance of «pseudocholangiocarcinoma sign» in a patient with portal hypertension due to complete thrombosis of left portal vein and main portal vein web after web dilatation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt // J. Clin. Gastroenterol. – 2000; 31 (4): 328–32.
3. Chandra R., Kapoor D., Tharakan A. et al. Portal biliopathy // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001; 16 (10): 1086–92.
4. Chattopadhyay S., Nundy S. Portal biliopathy // W. J. Gastroenterol. – 2012; 18 (43): 6177–82.
5. Chaudhary A., Dhar P., Sarin S. et al. Bile duct obstruction due to portal biliopathy in extrahepatic portal hypertension: surgical management // Brit. J. Surg. – 1998; 85 (3): 326–9.



ЛЕКЦИЯ

6. Choudhuri G., Tandon R., Nundy S., Misra N. Common bile duct obstruction by portal cavernoma // *Dig. Dis. Sci.* – 1988; 33 (12): 1626–8.

7. Condat B., Vilgrain V., Asselah T. et al. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study // *Hepatology.* – 2003; 37 (6): 1302–8.

8. Dan S., Train J., Cohen B. et al. Common bile duct varices: cholangiographic demonstration of a hazardous portosystemic communication // *Am. J. Gastroenterol.* – 1983; 78 (1): 42–3.

9. De Franchis R. Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // *J. Hepatol.* – 2010; 53 (4): 762–8.

10. Dhiman R., Puri P., Chawla Y. et al. Biliary changes in extrahepatic portal venous obstruction: compression by collaterals or ischemic? // *Gastrointest. Endosc.* – 1999; 50 (5): 646–52.

11. Dhiman R., Behera A., Chawla Y. et al. Portal hypertensive biliopathy // *Gut.* – 2007; 56 (7): 1001–8.

12. Dilawari J., Chawla Y. Pseudosclerosing cholangitis in extrahepatic portal venous obstruction // *Gut.* – 1992; 33 (2): 272–6.

13. Dumortier J., Vaillant E., Boillot O. et al. Diagnosis and treatment of biliary obstruction caused by portal cavernoma // *Endoscopy.* – 2003; 35 (5): 446–50.

14. Hunt A. Compression of the common bile-duct by an enlarging collateral vein in a case portal hypertension // *Brit. J. Surg.* – 1965; 52 (8): 636–7.

15. Khan M., Tariq J., Raza R. et al. Portal hypertensive biliopathy: review of pathophysiology and management // *Trop. Gastroenterol.* – 2012; 33 (3): 173–8.

16. Khuroo M., Yatoo G., Zargar S. et al. Biliary abnormalities associated with extrahepatic portal venous obstruction // *Hepatology.* – 1993; 17 (5): 807–13.

17. Layec S., D'Halluin P., Pagenault M. et al. Massive hemobilia during extraction of a covered self-expandable metal stent in a patient with portal hypertensive biliopathy // *Gastrointest. Endosc.* – 2009; 70 (3): 555–6.

18. Ng C., Lai L., Lok K. et al. Choledochal varices bleeding: A case report // *W. J. Gastrointest. Endosc.* – 2010; 2 (5): 190–2.

19. Oo Y., Olliff S., Haydon G. et al. Symptomatic portal biliopathy: a single centre experience from the UK // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009; 21 (2): 206–13.

20. Palazzo L., Hochain P., Helmer C. et al. Biliary varices on endoscopic ultrasonography: clinical presentation and outcome // *Endoscopy.* – 2000; 32 (7): 520–4.

21. Prachayakul V., Aswakul P., Kachintorn U. Bleeding hepaticojejunostomy anastomotic varices successfully treated with Histoacryl injection, using single-balloon enteroscopy // *Endoscopy.* – 2011; 43 (2): 153.

22. Rosenthal M., White G., Stephen M. et al. Vascular biliopathy as a cause of common bile duct obstruction successfully treated by mesocaval shunt and endoscopic retrograde cholangiopancreatography biliary stent placement // *Vascular.* – 2008; 16 (6): 356–8.

23. Shin S., Kim S., Lee J. et al. Biliary Abnormalities Associated with Portal Biliopathy: Evaluation on MR Cholangiography // *Am. J. Roentgenol.* – 2007; 188 (4): 341–8.

24. Suarez V., Puerta A., Santos L. et al. Portal hypertensive biliopathy: A single center experience and literature review // *W. J. Hepatol.* – 2013; 5 (3): 137–44.

25. Tighe M., Jacobson I. Bleeding from bile duct varices: an unexpected hazard during therapeutic ERCP // *Gastrointest. Endosc.* – 1996; 43 (3): 250–2.

26. Vibert E., Azoulay D., Aloia T. et al. Therapeutic strategies in symptomatic portal biliopathy // *Ann. Surg.* – 2007; 246 (1): 97–104.

27. Walsler E., Runyan B., Heckman M. et al. Extrahepatic portal biliopathy: proposed etiology on the basis of anatomic and clinical features // *Radiology.* – 2011; 258 (1): 146–53.

28. Williams S., Burnett D., Mazer M. Radiographic demonstration of common bile duct varices // *Gastrointest. Radiol.* – 1982; 7 (1): 69–70.

PORTAL BILIOPATHY

D. Garbuzenko, MD

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

The paper considers the pathogenesis, clinical picture, diagnosis, and treatments of portal biliopathy, a complication that is mainly detected in patients with extrahepatic portal vein obstruction and accompanied by structural abnormalities of the biliary tract and varicose changes of the choledochus.

Key words: portal hypertension, extrahepatic portal vein obstruction, portal biliopathy.

ФИТОЭСТРОГЕНЫ ПРИ РАНИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

В. Шишкова, кандидат медицинских наук
Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва
E-mail: veronika-1306@mail.ru

У женщин с климактерическим синдромом, развившимся на фоне проявлений хронической ишемии мозга, использование фитоэстрогенов представляется безопасной альтернативой традиционной заместительной гормональной терапии. Применение Иноклима у женщин с цереброваскулярной патологией было оценено в открытом проспективном плацебоконтролируемом исследовании.

Ключевые слова: климактерический синдром, фитоэстрогены, Иноклим, хроническая ишемия мозга.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в XXI веке сохранится тенденция к увеличению численности жителей старшей возрастной группы. Ожидается, что к 2015 г. около 46% всех женщин будут старше 45 лет [1]. Это объясняет большой интерес к изучению изменений, происходящих в организме женщины в этот период.

Продолжительность активного периода жизни женщин, вне зависимости от ее возраста и статуса менопаузы, в значительной степени зависит от образа жизни, характера питания, наличия и выраженности сопутствующих соматических заболеваний, психологического благополучия, а также социально-экономических условий проживания [2]. Наиболее высокая средняя продолжительность активной жизни наблюдается у женщин в Японии (74,5 года) а самая низкая – в странах Африки (около 30 лет); в России в настоящее время этот показатель превышает 60 лет [3].

Менопауза является естественным переходом в нерепродуктивный период в жизни женщины, однако накопленные к этому времени соматические и психологические проблемы, выражающиеся в гормональных и метаболических изменениях, у 48% женщин приводят к развитию климактерического синдрома разной степени выраженности [4].

Таким образом, к наступлению менопаузы у большинства женщин, к сожалению, имеются сопутствующие соматические заболевания, влияющие на психологическую и интеллектуальную сферы здоровья, а также ухудшающие течение климактерического периода. Наиболее часто встречающаяся патология – сахарный диабет типа 2 (СД2), ожирение, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, фибрилляция предсердий и хроническая ишемия головного мозга (ХИМ), служащие также плацдармом для развития ишемического инсульта головного мозга.

Одно из первых мест среди причин заболеваемости, смертности и инвалидности во всем мире занимают сосуди-