

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

2006, № 4

**Главный редактор:**  
В.Т. Ивашкин

**Исполнительный директор проекта:**  
Г.Г. Пискунов

**Редакционная коллегия:**  
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),  
Л.И. Буторова,  
П.С. Ветшев,  
А.В. Калинин,  
Т.Л. Лапина,  
А.Ф. Логинов,  
И.В. Маев,  
М.В. Маевская,  
А.В. Охлобыстин,  
А.С. Трухманов,  
А.А. Шептулин

**Учредители:**  
Российская гастроэнтерологическая  
ассоциация,  
ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Издатель:**  
ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Тираж:** 6000 экз.

**Периодичность издания:**  
1 раз в 2 месяца

**Подписной индекс:**

82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»  
агентства «Роспечать»

Журнал зарегистрирован  
Министерством РФ по делам печати,  
телерадиовещания и средств массовых  
коммуникаций 30.06.2000 г.  
(ПИ № 77-3872)

**Для корреспонденции:**

125284, Москва, а/я 74

**E-mail:** rm-vesti@mtu-net.ru

Электронная версия журнала находится  
в Интернете на веб-сайте  
<http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного  
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций  
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы  
гастроэнтерологии, гепатологии», 2006

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

## Содержание

<i>И.Г. Чуркина, И.В. Дамулин, Д.В. Артемьев</i> Гепатоцеребральная дегенерация .....	3
<i>А.О. Буеверов, В.С. Ешану</i> Прогресс в изучении аутоиммунного гепатита .....	9
<i>Ю.О. Шульпекова, И.А. Соколова</i> Гепатопульмональный синдром: патологическая физиология, клиническое течение, диагностика и лечение .....	16
<i>И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев, Е.Л. Ведищева</i> Коррекция синдрома внешнесекреторной недостаточности функции поджелудочной железы при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки ...	22
<i>В.П. Калачик, Ю.Х. Мараховский</i> Клиническое значение дефицита витамина А как фактора мальнутриции при хронических диффузных заболеваниях печени с эзофагогастроуденальной патологией .....	28
<i>Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, С.А. Копейкин, М.В. Мильченко, В.В. Сафечук</i> Принципы медикаментозной профилактики желудочно-кишечных кровотечений у хирургических больных .....	33
Школа клинициста .....	40

Scientific  
and practical  
journal  
for clinicians

2006, No 4

**Editor-in-chief:**  
V.T. Ivashkin

**Production Manager:**  
G.G. Piskunov

**Editorial Manager:**  
A.O. Buyeverov (secretary-editor),  
L.I. Butorova,  
P.S. Vetshev,  
A.V. Kalinin,  
T.L. Lapina,  
A.F. Loginov,  
I.V. Mayev,  
M.V. Mayevskaya,  
A.V. Okhlobystin,  
A.S. Troukhmanov,  
A.A. Sheptulin

**Founders:**  
Russian gastroenterological  
association,  
Open Venture «M-Vesti»  
Publishing house»

**The publisher:**  
Open Venture «M-Vesti»  
Publishing house»

**Circulation:** 6000 copies.

**Periodicity of the edition:**  
bimonthly

The magazine is registered by the Ministry  
for the Russian Federation on affairs of press,  
TV-radio broadcasting and mass media  
on 30.06.2000  
(PI № 77-3872)

**For the correspondence:**  
125284, Moscow, p.o. 74  
E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru

Russian gastroenterological association  
Russian society for the study of the liver (RSSL)

# Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

## Contents

<i>I.G. Churkina, I.V. Damulin, D.V. Artemyev</i> Hepatocerebral degeneration .....	3
<i>A.O. Buyeverov, V.S. Yeshanu</i> Progress in studying of autoimmune hepatitis .....	9
<i>Yu.O. Shulpekova, I.A. Sokolina</i> Hepatopulmonary syndrome: pathological physiology, clinical course, diagnostics and treatment .....	16
<i>I.V. Mayev, A.A. Samsonov, N.N. Golubev, Ye.L. Vedisheva</i> Correction of exocrine pancreatic insufficiency in peptic ulcer of duodenum .....	22
<i>V.P. Kalachik, Yu.Kh. Marakhovsky</i> Clinical value of vitamin A deficiency as a factor of malnutrition in chronic diffuse liver diseases combined to esophagogastroduodenal pathology .....	28
<i>Ye.A. Sorokina, N.A. Morova, V.N. Tsekhanovich, S.A. Kopeykin, M.V. Mil'chenko, V.V. Safechuk</i> Principles of pharmaceutical prophylaxis of gastro-intestinal bleedings in surgical patients .....	33
Tutorial for clinician .....	40

УДК 616.831.322-004

# Гепатоцеребральная дегенерация

И.Г. Чуркина, И.В. Дамулин, Д.В. Артемьев

(Кафедра нервных болезней им. Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

*Гепатоцеребральная дегенерация (ГЦД) – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, ген которого локализуется на длинном плече 13-й хромосомы и отвечает за синтез медьтранспортирующей АТФазы Р-типа. При ГЦД нарушаются транспорт меди в аппарат Гольджи и ее последующее выделение с лизосомами в желчь. Клиническая картина ГЦД полиморфна. Выделяют центральную, абдоминальную и смешанную формы болезни. В статье рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения больных ГЦД.*

**Ключевые слова:** гепатоцеребральная дегенерация, этиология, диагностика, лечение.

## Hepatocerebral degeneration

I.G. Churkina, I.V. Damulin, D.V. Artemyev

*Hepatocerebral degeneration (HCD) is autosomal-recessive hereditary disease, which gene is localized at the long arm of 13-th chromosome and is responsible for expression of copper-transporting P-type ATPase. At HCD transport of copper to reticuloendothelial complex and its subsequent discharge with lysosomes to bile is impaired. Clinical presentation of HCD is polymorphous. There are central, abdominal and mixed forms of illness. Article discusses the issues of etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics and treatment of HCD patients.*

**Key words:** hepatocerebral dementia, etiology, diagnostics, treatment.

**Г**епатоцеребральная дегенерация (ГЦД) – редко встречающаяся болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования. Проявляется преимущественно в молодом возрасте и характеризуется избыточным накоплением меди в организме [1, 3, 4, 10, 19].

Так как ГЦД проявляется лишь в гомозиготном состоянии, то в популяции распространенность составляет, по одним данным, 1 на 40 000 населения [26], а по другим – от 5 до 30 на 100 000 [25]. В то же время гетерозиготное носительство патологического гена достигает 1% в популяции [25, 26]. Ген полностью пенетрантен. У всех гомозигот по ГЦД развивается та или иная форма болезни, а вероятность заболеть их родных братьев и сестер составляет 25% [25].

Впервые ГЦД описали в конце XIX в. немецкие врачи К. Westphal (1883) и А. Strumpell (1898), которые описали прогрессирующий крупно-размашистый тремор, напоминавший дрожание у больных на поздних стадиях рассеянного склероза. Данный гиперкинез они назвали *псевдосклерозом* [цит. по 24].

S.A.K. Wilson в 1912 г. суммировал основные черты болезни, обратив внимание на ее семейный характер и указав, что она может протекать либо остро, приводя к летальному исходу уже через несколько месяцев, либо хронически, растягиваясь на долгие годы. Он впервые отметил закономерность сочетанного поражения печени и центральной нервной системы, представил патоморфологические данные, свидетельствовавшие о двустороннем поражении чечевицеобразных ядер и циррозе печени и назвал заболевание *про-*

*грессирующей гепатолентикулярной дегенерацией* [цит. по 24].

В. Kayser (1902) и В. Fleischer (1903) отметили отложение зеленовато-бурого пигмента в роговице у больных с подобными симптомами (*кольцо Кайзера – Флейшера*).

В России учение о ГЦД связано с именем одного из крупнейших отечественных неврологов Н.В. Коновалова. Многолетнее изучение клиники и морфологии этой болезни дали возможность создать ее оригинальную классификацию и показать, что патологические изменения в головном мозге не ограничиваются чечевицеобразными ядрами, а имеют диффузный характер [3].

Патогенез ГЦД раскрыт в 1948 г., когда впервые появились данные J.N. Cumings о повышенном уровне меди в печени и головном мозге пациентов с ГЦД [цит. по 24]. Недавно был картирован

ген, ответственный за развитие заболевания [13, 26]. Он расположен на длинном плече 13-й хромосомы (локус 13q14) и отвечает за синтез мембранассоциированной АТФазы Р-типа, транспортирующей катионы меди через клеточную мембрану (см. таблицу).

В патогенезе болезни ведущую роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди. У пациентов с ГЦД кишечная абсорбция меди не изменена, но значительно снижена экскреция этого металла с желчью, что приводит к накоплению его в гепатоцитах. Снижение экскреции меди обусловлено дефицитом или полным отсутствием АТФазы, транспортирующей ее в аппарат Гольджи с последующим выделением с лизосомами в желчь [1, 5]. Другой значимый фактор – снижение содержания *церулоплазмينا* (ЦП) – белка, связывающего медь в плазме крови и выводящего ее через почки. Предполагается, что синтез ЦП при ГЦД не меняется, но за счет избытка меди в сыворотке крови потребление его возрастает.

Вероятно, недостаточность ЦП является вторичной по отношению к нарушению выделения меди гепатоцитами. Эта версия подтверждается тем, что ген, контролирующий синтез ЦП, локализуется на 3-й хромосоме, в то время как генетический дефект при ГЦД связан с 13-й хромосомой.

Таким образом, выявление снижения содержания ЦП в сыворотке крови имеет скорее диагностическое значение, чем патогенетическое [24].

На начальных стадиях болезни медь накапливается в печени, что приводит к развитию гепатита, цирроза печени или фульминантной печеночной недостаточности [5, 10]. На последующих стадиях избыток меди попадает в другие органы и системы, вызывая их повреждение, прежде всего головной мозг, роговицу глаз и почки.

Накопление меди в головном мозге (хвостатое ядро, скорлупа) обуславливает появление психиче-

ской и неврологической симптоматики. Отложение меди в десцеметовой мембране роговицы проявляется формированием колец *Кайзера – Флейшера*, в хрусталике – *лучистой катаракты*. Как прооксидант медь катализирует образование свободных радикалов и запускает процесс перекисного окисления липидов, чем и обусловлено ее токсическое действие [3–5].

В детском и раннем подростковом возрасте ГЦД протекает асимптомно. Однако процесс накопления меди в организме уже запущен, и в органах постепенно формируются изменения, которые можно выявить при детальном скрининговом исследовании. Первые признаки болезни появляются между 5-м и 30-м годами жизни [24]. Пик приходится на возраст 21 год [25].

Болезнь может начаться с печеночных (40%), неврологических (40%) и психических дисфункций (20%) [18, 25]. Нарушение функции печени обычно является первым проявлением ГЦД в детском возрасте. У взрослых болезнь дебютирует чаще с неврологических проявлений. В 90% случаев, в момент появления первых неврологических симптомов, уже имеются изменения в печени, обычно в виде субклинически выраженного умеренного цирроза. Чем раньше дебютирует болезнь, тем быстрее она прогрессирует.

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов пациенты попадают либо в терапевтический, либо неврологический стационар. Обычно церебральная форма болезни дебютирует с появления тремора и неловкости рук. Затем присоединяются дизартрия, дисфагия, слюнотечение, пошатывание при ходьбе вследствие мозжечковой дисфункции, дистонические гиперкинезы. Изменяется поведение. Появляются раздражительность, импульсивность, снижаются работоспособность у взрослых и успеваемость в школе у детей [18].

На ранних стадиях болезни неврологические симптомы могут

флюктуировать, что дополнительно затрудняет ее диагностику, создавая впечатление о ремиссиях, характерных для рассеянного склероза. Тремор при ГЦД обычно крупноразмашистый и нерегулярный. Чаще наблюдается в проксимальных отделах конечностей и голове. Может проявляться в покое, определенной позе и при произвольных движениях либо возникает при всех перечисленных обстоятельствах [22].

Нарушения речи и глотания могут обуславливаться развитием как псевдобульбарного синдрома, так и дистонии в соответствующих группах мышц. Нередко отмечается слюнотечение за счет дистонического напряжения мышц оромандибулярной мускулатуры. Дистония может также наблюдаться в мышцах шеи, кистей и стоп. Нарушения речи при отсутствии лечения постепенно прогрессируют от монотонности и нечеткости в произношении согласных до полной анартрии.

Гипокинезия нередко бывает умеренно выраженной. Она проявляется общей неуклюжестью и медлительностью в повседневной деятельности.

Теряются скорость и точность мелких движений, прежде всего письма. Мышечный тонус чаще повышен по пластическому типу, изредка бывает гипотония. Сухожильные рефлексы обычно повышены. Нередко выявляются патологические рефлексы, но спастичность при этом, как правило, не развивается.

На начальных стадиях болезни обычно доминирует лишь одно из перечисленных расстройств, но по мере прогрессирования ГЦД в типичных случаях появляются все указанные симптомы. На поздних стадиях, при отсутствии специфического лечения, появляются дистония, генерализованные судорожные припадки и гибетельные контрактуры [1, 3–6, 9]. Практически у всех пациентов прослеживаются эмоционально-личностные расстройства разной степени выра-

женности, в основном в виде развязности, дурашливости и дисфории.

Поражение глаз – один из наиболее характерных признаков ГЦД. Чаще отмечается отложение соединений меди в десцеметовой мембране роговицы, которое является в виде *зеленовато-бурого кольца* (или *фрагментов кольца*) по периферии роговицы [1, 3–6, 9, 19, 25]. Кольцо Кайзера – Флейшера можно увидеть без увеличения или специального освещения у людей со светлой радужной оболочкой.

Окончательное заключение о наличии или отсутствии кольца дается только после тщательного изучения роговицы с помощью щелевой лампы. Кольцо Кайзера – Флейшера выявляется почти во всех случаях ГЦД, протекающих с клинически явными признаками поражения центральной нервной системы. Его отсутствие отмечено лишь в единичных описаниях. Ряд болезней, таких, как первичный билиарный цирроз печени, другие формы обструкции желчевыводящих путей, множественная миелома, медные инородные тела в глазу, иногда сопровождаются роговичными отложениями, подобными кольцу Кайзера – Флейшера [3–5].

При неврологических проявлениях ГЦД, как правило, имеется дисфункция печени и почек. Нередко активность печеночных ферментов находится в пределах нормы либо незначительно повышена. Однако наблюдается снижение синтетической функции печени, что проявляется в виде уменьшения активности холинэстеразы и уровней факторов свертывания крови.

У многих пациентов снижается активность факторов протромбинового комплекса, проявляющаяся в виде кровоточивости десен, частых носовых кровотечений и пигментных пятен (от кровоподтеков) на голенях.

При *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) органов брюшной полости выявляются *гепатомегалия* с уплотнением паренхимы и *спленомегалия* с расширением селезеночной

вены. *Цирроз* печени обычно развивается постепенно, так как наряду с очагами некроза формируются очаги регенерации печеночной ткани. При длительном течении болезни цирроз приводит к развитию *портальной гипертензии* с повторными кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода [10, 18].

Характерный признак ГЦД – внутрисосудистый гемолиз в результате прямого патогенного действия меди на эритроциты. Клинически это выражается желтухой при небольшом увеличении активности аминотрансфераз в сыворотке на фоне резкого повышения уровня билирубина (до 35–70 мг/дл) в сочетании с лихорадкой [15].

Сочетание гемолиза с печеночной патологией всегда должно настораживать врачей в отношении ГЦД. В случае развития абдоминальной формы болезни возможно два варианта течения: либо в виде *хронического процесса*, либо в виде *фульминантного гепатита*. Поэтому у всех пациентов с патологией печени необходимо исключить ГЦД даже при подтвержденной вирусной инфекции (вирусы гепатитов В и С) [5, 28].

Помимо поражения печени, нервной системы и отложения меди в роговице глаз при ГЦД могут иметься признаки поражения других органов и систем. Чаще выявляются поражение почек и эндокринные расстройства. Обычно страдают проксимальные отделы канальцев почек с последующим развитием генерализованной тубулопатии [5, 25]. Из эндокринных расстройств могут встречаться сахарный диабет и патология паращитовидных желез. У женщин часто является олиго- или аменорея [3–5, 25].

Определение уровня ЦП и выявление кольца Кайзера – Флейшера – наиболее доступные, простые и достаточно информативные методы диагностики ГЦД. Однако уровень ЦП может быть снижен у 10% гетерозиготных носителей, а также при состояниях, сопровож-

дающихся дефицитом белка – энтеропатиях с его потерей – и нефротическом синдроме. При беременности, приеме эстрогенов, воспалительных и инфекционных заболеваний уровень ЦП, наоборот, повышается. Тем не менее некоторые исследователи считают, что уровень сывороточного ЦП более 0,4 г/л фактически исключает наличие ГЦД [23, 25].

Другими методами верификации болезни являются: определение суточной экскреции меди с мочой (более 40 мкг/сут), скинтиграфия печени с радиоактивной медью, биопсия печени (при ГЦД выявляется более 1555 мкг меди на 1 г сухого вещества ткани) и генетическое исследование [1, 3–5, 25].

Данные нейровизуализационных исследований могут служить дополнительным методом диагностики ГЦД. Изменения при компьютерной томографии головного мозга, как правило, выявляются лишь на этапе развившейся неврологической симптоматики. Расширение ликворных пространств наблюдается в 90% случаев [6].

Основной томографический признак патологии желудочковой системы головного мозга – сочетанное увеличение желудочков – боковых и III. Изменения субарахноидальных пространств выражаются в расширении их в лобно-височных отделах больших полушарий (50%), червя и полушарий мозжечка (44%), цистерн ствола мозга (69%). При этом преобладает умеренная выраженность расширения ликворных пространств. В 87% случаев выявляются гиподенсивные очаги, преимущественно в проекции базальных ганглиев, с наибольшей частотой (73%) локализации в полосатом теле. Значительно реже (23%) очаговые изменения наблюдаются в белом веществе больших полушарий. Снижение плотности на компьютерных томограммах в проекции базальных ганглиев определяются отеком и развитием некроза [17].

Более чувствительный метод – *магнитно-резонансная томогра-*

фия (МРТ) головного мозга. Она позволяет выявить области повышенной интенсивности сигнала в T2-режиме еще на доневрологической стадии болезни [16, 21]. На аксиальных срезах среднего мозга на уровне верхнего четверохолмия может выявляться типичный для ГЦД симптом «панды» [16]. За счет повышения интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях среднего мозга и низкой интенсивности сигнала в проекции красных ядер формируется картина, внешне напоминающая голову панды – белоголового медведя с черными овалами вокруг глаз и черными ушами [16].

На фоне специфического лечения изменения интенсивности сигнала МРТ могут уменьшаться параллельно клиническому улучшению [14, 16]. Однако появляются сообщения об обнаружении гиперинтенсивных очагов и на T1-взвешенных томограммах, которые, как предполагают, могут быть обусловлены накоплением железа и меди или развитием энцефалопатии в результате портальной гипертензии.

Известно, что у пациентов с энцефалопатией, развивающейся при портальной гипертензии, в T1-режиме МРТ выявляются очаги гиперинтенсивности в области базальных ганглиев. Показано, что их основу составляет отложение парамагнетических веществ, таких, как медь, железо, магний, проникающих по коллатеральным сосудам портальной системы [16].

Летальный исход при поражении нервной системы и отсутствии лечения обычно наступает через 5–15 лет с момента появления первых симптомов [1, 3, 4]. Больные, как правило, умирают от интеркуррентных инфекций или желудочно-кишечных кровотечений на фоне портальной гипертензии и тромбоцитопении. При своевременно начатой терапии в 90% случаев неврологические симптомы ГЦД полностью регрессируют.

Прежде всего лечение начинают с диеты, исключаящей из раци-

она продуктов с высоким содержанием меди (печени, моллюсков, бобовых, орехов, шоколада). Лекарственная терапия должна быть пожизненной с момента установления диагноза. До сих пор «золотым» стандартом остается *D*-пеницилламин (*купренил*, *артамин* и т. д.).

Согласно приказу МЗ СССР от 11.02.1970 г. № 797 больные ГЦД обеспечиваются *D*-пеницилламином бесплатно. Дозу препарата постепенно увеличивают до 1–2 г/сут, затем, когда достигается стабилизация состояния больного, назначается поддерживающая доза 0,75–1,25 г/сут. При терапии *D*-пеницилламином в схему терапии необходимо добавлять 25 мг/сут пиридоксина внутрь для предотвращения гемодепрессии [5–7].

Особенность терапии *D*-пеницилламином состоит в том, что в первые месяцы ее проведения примерно у трети больных может усиливаться выраженность неврологической симптоматики [4–7]. В подавляющем большинстве (83,2%) случаев постепенное улучшение состояния больных наблюдается уже в первые месяцы терапии и достигает устойчивого регресса неврологических симптомов в среднем через 10 мес от начала лечения.

При регулярной терапии состояние остается стабильным долгие годы. Неврологические симптомы исчезают или их проявление значительно уменьшается после 3–5 лет непрерывного лечения. Больные вновь могут работать и учиться [6].

В процессе лечения благоприятное прогностическое значение имеют такие факторы, как женский пол, позднее начало болезни с дрожательного гиперкинеза без предшествовавших соматических нарушений, менее тяжелое состояние к началу лечения [6].

Терапия продолжается и во время беременности. У большинства пациентов имеются семьи и дети. Согласно данным НИИ неврологии АМН СССР [6], за время наблюдения в период лечения *D*-пе-

ницилламином родилось 17 здоровых детей. У всех женщин беременность и роды протекали без осложнений. В период беременности, как правило, уменьшали дозу *D*-пеницилламина или прекращали его прием в последние 1–1,5 мес до родов [6]. Однако полное прекращение лечения нежелательно, и при отказе принимать *D*-пеницилламин рекомендуется перевести пациенток на препараты цинка.

На фоне терапии *D*-пеницилламином уменьшается отложение меди в роговице, а в 43% случаев полностью исчезают кольца Кайзера – Флейшера, что свидетельствует о положительном медном балансе. Уровень ЦП у многих больных на фоне терапии остается низким или незначительно повышается. Более высокое содержание ЦП может служить прогностическим показателем более успешного результата терапии и меньшей тяжести резидуальной симптоматики [6].

При непереносимости *купренила* назначают *триентин* (по 500 мг 2 раза в сутки) – препарат со сходным механизмом действия, но несколько менее эффективный. В настоящее время перспективным препаратом считается *тетратиомолибдат* (по 20 мг 3 раза в сутки), который образует хелатные комплексы с медью в желудочно-кишечном тракте и крови, препятствуя абсорбции меди и проникновению ее в ткани.

Оба препарата имеют побочный эффект в виде анемии (лейкопении). Однако результаты сравнительных исследований показали, что *тетратиомолибдат* лучше переносится и обладает большей эффективностью в купировании неврологической симптоматики [7, 8]. К сожалению, в России *триентин* и *тетратиомолибдат* пока больным недоступны.

Препараты цинка (*цинктерал*, *сульфат цинка* по 50 мг 2–3 раза в сутки) препятствуют всасыванию меди в желудочно-кишечном тракте за счет увеличения синтеза медьсвязывающих белков в эпите-

## Основные клинические признаки, методы диагностики и лечения гепатоцеребральной дегенерации

Этиология	Аутосомно-рецессивное заболевание. В основе лежит патология гена, расположенного на длинном плече 13-й хромосомы, ответственного за синтез медьтранспортирующей АТФазы Р-типа
Патогенез	Из-за отсутствия фермента не происходит транспорта меди в аппарат Гольджи и ее последующего выделения с лизосомами в желчь. В результате происходит накопление и отложение меди в печени, роговице, почках и базальных ганглиях головного мозга
Возраст дебюта	От 5 до 30 лет. Пик заболеваемости приходится на 21 год
Клинические формы	Абдоминальная, центральная и смешанная: 40% – дебют с печеночной патологией, 40% – с неврологической патологией, 20% – с психических нарушений
Основные неврологические симптомы	Крупноразмашистый тремор, дизартрия, дисфагия, слюнотечение, пошатывание при ходьбе, дистония, эмоционально-личностные изменения, гипо- или гипертонус (по пластическому типу)
Основные абдоминальные симптомы	Постепенное развитие узлового цирроза. При УЗИ органов брюшной полости выявляются гепатомегалия с уплотнением паренхимы и спленомегалия с расширением селезеночной вены. При длительном течении болезни сформированный цирроз нередко приводит к развитию портальной гипертензии с повторными кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода в сочетании со спленомегалией
Дополнительные признаки	Внутрисосудистый гемолиз, отложение меди в роговице глаз, поражение проксимальных отделов канальцев почек с последующим развитием генерализованной тубулопатии, эндокринопатии (сахарный диабет, патология паращитовидных желез, олиго- или аменорея)
Методы диагностики	Определение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови (< 0,20 г/л). Обнаружение колец Кайзера – Флейшера. Определение суточной экскреции меди с мочой (более 40 мкг/сут). Исследование концентрации меди в сыворотке крови. Сцинтиграфия печени с радиоактивной медью. Биопсия печени (более 1555 мкг меди на 1 г сухого вещества ткани) Генетическое исследование. Выявление патологии в других органах, обусловленной отложением меди (лучистая катаракта, тубулонефрит, эндокринопатии)
Основные препараты	D-пеницилламин, триентин, тетраиолибдат, препараты цинка, ортотопическая трансплантация печени

лии тонкой кишки. Они обладают минимумом побочных эффектов и назначаются на ранних асимптомных стадиях болезни и в качестве поддерживающей терапии [6, 7]. Показаниями к альтернативной терапии цинком являются также поздние токсические реакции на D-пеницилламин, прогрессирующий синдром гемодепрессии и недостаточность эффекта D-пеницилламина в виде выраженных резидуальных симптомов.

Вопрос о совместном назначении препаратов цинка и D-пеницилламина остается открытым. Однако многие авторы не рекомендуют одновременно назначать их из-за снижения эффективности за счет образования комплексов D-пеницилламина с цинком в эпителии тонкой кишки [7, 25]. Комбинированная терапия особенно значима на ранних этапах болезни при первичном повышении дозы D-пеницилламина, сопровождающимся отчетливой эксацербацией

состояния больных, а также целесообразна в случаях, когда необходимо уменьшить его дозу в связи с определенными противопоказаниями к ее повышению (синдром гемодепрессии и др.) [6].

При неэффективности или непереносимости лекарственной терапии проводится *ортотопическая трансплантация печени* (ОТП), трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора. Впервые ОТП выполнена в 1963 г. Показаниями к ОТП являются фульминантная форма гепатита, прогрессирование болезни несмотря на хелатную терапию, угрожающие жизни последствия дисфункции печени (вероятность кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, панцитопения), выраженные неврологические проявления [2, 20, 27].

Уменьшение выраженности неврологических симптомов наблюдается уже через 1–1,5 года после операции. Даже если полной

регрессии симптомов не достигается, остаточные явления позволяют пациентам обходиться без посторонней помощи. Обычно из резидуальных симптомов остаются небольшое дрожание рук, слюнотечение и легкая дизартрия [20, 27]. После ОТП неврологические симптомы значительно регрессируют. Однако продолжительность жизни пациентов со смешанной формой болезни ниже, чем пациентов с абдоминальной формой. Изолированная абдоминальная форма ГЦД является лучшим вариантом для ОТП, однако она встречается редко [27].

В России с 1990 г. функционирует программа трансплантации печени на базе РНЦХ АМН СССР (ныне РАМН). Имеющиеся результаты доказывают эффективность и целесообразность этого метода лечения ГЦД. К тому же выявлена корреляция с возрастом пациентов, то есть чем моложе пациент, чем раньше проведена ОТП, тем благоприятнее прогноз [2].

Строгий отбор пациентов согласно показаниям, наличие специализированных центров трансплантологии, прогресс в иммунологии способствуют увеличению продолжительности и повышению качества жизни пациентов после операции. Однако в 8–47% случаев наблюдаются неврологические осложнения: появление энцефалопатии, цереброваскулярных нарушений, инфекций, поражений периферических нервов, нейротоксичности иммуносупрессивных препаратов. Наиболее часто на-

блюдаются необратимая энцефалопатия (62%) и судорожные припадки (11%), что связывают с появлением гипомагнемии в постоперационный период [10].

Таким образом, при появлении в молодом возрасте тремора, экстрапирамидных расстройств, дизартрии, дисфагии, атаксии, эмоционально-личностных расстройств врач должен быть ориентирован в первую очередь на исключение ГЦД, при которой разработано достаточно эффективное патогенетическое лечение. Оно должно

быть начато как можно раньше. Необходимо также проводить скрининговое обследование пациентов группы риска, то есть пациентов в возрасте от 3 до 40 лет с отягощенным семейным анамнезом по заболеваниям печени, у которых необъяснимо повышена активность аминотрансфераз, выявляются изменения печени при УЗИ, имеются прогрессирующие расстройства движения (тремор, дискинезии и координаторные нарушения) и поведения.

## Список литературы

1. Иванова-Смоленская И.А. Гепатолентикулярная дегенерация // Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н.Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – С. 495–503.
2. Готье С.В. Хирургическая патология: трансплантация печени, обширные резекции // Хирургия. – 1997. – № 6. – С. 42–45.
3. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. – Л.: Медицина, 1960.
4. Лекарь П.Г., Макарова В.А. Гепатоцеребральная дистрофия. – Л.: Медицина, 1984.
5. Надинская М.Ю. Болезнь Вильсона. // РМЖ. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 24–27.
6. Тимербаева С.Л. Эффективность длительной патогенетической терапии при гепатоцеребральной дистрофии (клинико-качественное исследование): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1991.
7. Balisteri W.F. A new «gold» standard for «copper toxicosis». Recognizing Wilson disease, a treatable entity // J. Pediatr. – 2006. – Vol. 148, N 1. – P. 123–127.
8. Brewer G.J., Askari F., Lorincz M.T. Treatment of Wilson Disease with Ammonium Tetrathiomolibdate: IV. Comparison of Tetrathiomolibdate and Trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease // Arch. Neurol. – 2006. – Vol. 63, N 4. – P. 521–527.
9. Chappius P., Bost M., Misrahi M. Wilson disease: clinical and biological aspects // Ann. Biol. Clin. (Paris). – 2005. – Vol. 63, N 5. – P. 457–466.
10. Ferenci P. Wilson's disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3, N 8. – P. 726–733.
11. Ghaus N., Bohlega S. Neurological complications in liver transplantation // J. Neurol. – 2001. – Vol. 248. – P. 1042–1048.
12. Giagheddu M., Tamburini G. Comparison of MRI, EEG, Eps and ECD-SPECT in Wilson's disease // Acta Neurol. Scand. – 2001. – Vol. 103. – P. 71–81.
13. Haster D., Finegold M. J., Morgan C.T. Consequences of copper accumulation in the livers of the Atp7b-/- (Wilson disease gene) knockout mice // Amer. J. Pathol. – 2006. – Vol. 168, N 2. – P. 423–427.
14. Hermann W., Barthel H., Hesse S. Comparison of clinical types of Wilson's disease and glucose metabolism in extrapyramidal motor brain regions // J. Neurol. – 2002. – Vol. 249. – P. 896–901.
15. Iorio R., Sepe A., Giannattasio R. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders // J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40, N 8. – P. 859–860.
16. Iwata M. MRI diagnosis of neurodegenerative disorders // Rinsho Shinkeigaru. – 2005. – Vol. 45, N 11. – P. 947–951.
17. Jha S.K., Behari M., Ahuja G.K. Wilson's disease: clinical and radiological features // J. Assoc. Physicians India. – 1998. – Vol. 46, N 7. – P. 602–605.
18. Jones E.A., Weissenborn K. Neurology and liver // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1997. – Vol. 63, N 3. – P. 279–293.
19. Kitzberger R., Madl C., Ferenci P. Wilson disease // Metab. Brain Dis. – 2005. – Vol. 20, N 4. – P. 295–302.
20. Medici V., Mirante V.G., Fassati L.R. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders // Liver Transpl. – 2005. – Vol. 11, N 9. – P. 1056–1063.
21. Mochizuki H., Kamakura K., Masaki T. Atypical MRI features of Wilson's disease: high signal in globus pallidus on T1-weighted images // J. Neurol. – 1997. – Vol. 39. – P. 171–174.
22. Nicholl D. J., Ferenci P., Polli C. et al. Wilson's disease presenting in a family with an apparent dominant history of tremor // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. – 2001. – Vol. 70, N 4. – P. 514–516.
23. Noble J.A. A case study identifying a new case of Wilson disease // J. Amer. Acad. Nurse. Pract. – 2005. – Vol. 17, N 12. – P. 512–517.
24. Pearce J. M. S. Wilson's disease. Historical note // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. – 1997. – Vol. 63, N 2. – P. 174–175.
25. Peter A., Le Witt. Neurologic aspects of Wilson's disease // Parkinson's disease and movement disorders / Ed. by J. Jancovic, E. Tolosa. – 3rd ed. – Williams and Wilkins, 1998.
26. Schilsky M.L. Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history // Sem. Liv. Dis. – 1996. – Vol. 16. – P. 83–95.
27. Schumacher G., Platz K.P., Mueller A.R. Liver transplantation in neurologic Wilson's disease // Transpl. Proc. – 2001. – Vol. 33. – P. 1518–1519.
28. Walshe J. M., Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. – 1992. – Vol. 55, N 8. – P. 692–696.



УДК 616.36-002-092

# Прогресс в изучении аутоиммунного гепатита

А.О. Буеверов, В.С. Ешану

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

В статье представлены современные иммуногенетические аспекты аутоиммунного гепатита (АИГ), подходы к серологической диагностике различных типов АИГ, принципы иммуносупрессивной терапии. Приведены данные исследований последних лет по эффективности новых иммуносупрессоров у больных, резистентных к стандартным схемам лечения.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, перекрестный синдром, аутоантитела, диагностика, лечение.

## Progress in studying of autoimmune hepatitis

A.O. Buyeverov, V.S. Yeshanu

Article presents present immunogenetic aspects of *autoimmune hepatitis* (AIH), approaches to serological diagnostics of various AIH types, the principles of immune-suppressive therapy. The last years data on new immunosuppressors efficacy in patients, resistant to standard treatment algorithms are given.

**Key words:** autoimmune hepatitis, cross-over syndrome, autoantibodies, diagnostics, treatment.

**А**утоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся потерей толерантности организма к антигенам собственной печеночной ткани, протекающее с перипортальным и более обширным воспалением, значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке крови аутоантител.

Заболеваемость составляет от 1 до 20 случаев на 1 млн населения. АИГ встречается в любом возрасте. Однако чаще болезнь манифестирует в возрасте до 30 и старше 50 лет. АИГ встречается преимущественно у женщин: соотношение числа *мужчины/женщины* – от 1:4 до 1:15. У женщин в 2 раза чаще отмечаются сопутствующие аутоиммунные заболевания [1].

Этиология АИГ остается неиз-

вестной. К триггерным факторам его развития относятся: инфицирование вирусами гепатитов А, В, С и D, вирусом Эпштейна – Барра, ветряной оспы. Иммунное повреждение печени может индуцироваться интерферонотерапией по поводу вирусного гепатита. Обсуждается также вопрос о возможном индуцировании иммунного повреждения печени метаболитами лекарственных препаратов (галотан, тикринофен, изониазид,  $\alpha$ -метилдопа, диклофенак, дигидралазин), токсинами и некоторыми бактериями [5].

Воздействие триггерных факторов может привести к развитию АИГ у лиц, генетически предрасположенных к этому заболеванию. Генетическую предрасположенность к развитию АИГ определяют все аллели HLA DR3 и DR4. Дебют и течение болезни отличаются у носителей разных аллелей. При

воздействии вируса или какого-либо другого триггерного фактора усиленно продуцируется ряд цитокинов, играющих основную роль в иммунном повреждении печени (рис. 1).

Отмечается усиление экспрессии HLA I и II классов на гепатоцитах, которые в новых условиях приобретают свойства *антигенпрезентирующих клеток* (АПК).

В клинической практике маркерами иммунного генеза поражения печени служат аутоантитела, представляющие собой циркулирующие в сыворотке крови белки, направленные против определенных антигенов клеток печени. Роль антител в патогенезе АИГ не установлена. Аутоантитела могут встречаться и при других аутоиммунных заболеваниях, поэтому имеют диагностическую ценность лишь при определенном титре (обычно 1:80 и более) в сочетании с другими

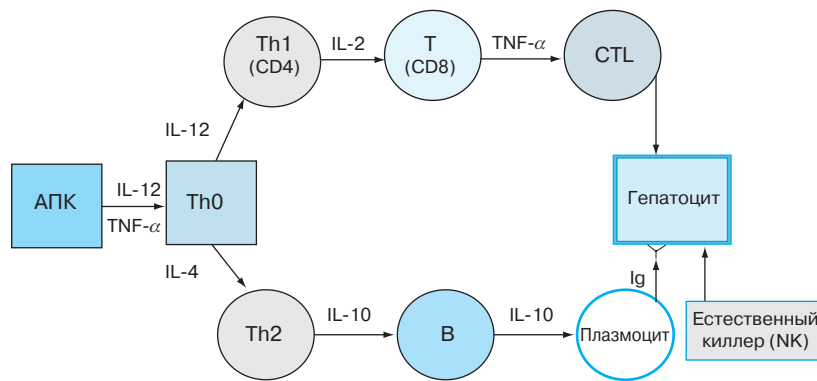


Рис. 1. Возможные механизмы иммунного повреждения печени (по J.J. Maher, 1999, с дополнениями)

признаками аутоиммунного поражения печени, такими, как повышение активности аминотрансфераз, гипергаммаглобулинемия и т. д.

Спектр выявляемых аутоантител может определять прогноз АИГ, но исходный титр аутоантител и его динамика на фоне лечения не могут служить критерием активности болезни, за исключением, по видимому, антител к асиалогликопротеиновому рецептору – анти-ASGP-R. Возможны ситуации, когда при обследовании пациента на основании клинических, биохимических и гистологических данных можно диагностировать АИГ, но аутоантитела не определяются. В этих случаях целесообразно определять расширенный спектр аутоантител или проводить диагностику *ex juvantibus*, представляющей в данном случае оценку клинико-биохимического ответа на иммуносупрессивную терапию [5, 12].

Традиционно при хроническом гепатите неясной природы для исключения аутоиммунного генеза заболевания исследуют *антиядерные антитела (ANA)*, *антитела к гладкой мускулатуре (SMA)*, *антимитохондриальные антитела (AMA)*, *антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (anti-LKM-1)*. Исследование этих антител методом иммунофлюоресценции доступно большинству иммунологических лабораторий.

Если эти антитела, входящие в скрининговую программу обследо-

вания пациентов с болезнями печени, не обнаружены, то целесообразно исследовать аутоантитела против растворимых антигенов цитоплазмы. К ним относятся *антитела к растворимому печеночному и панкреатическому антигенам (SLA/LP)* и *антитела к печеночному цитозольному антигену (LC-1)*, которые выявляются методом радиоиммунного анализа, поэтому могут определяться только в специализированных лабораториях (табл. 1).

### Характеристика основных аутоантител

**Антиядерные антитела (ANA, ANA).** Антигенами-мишенями могут быть ДНК гепатоцитов, транспортная РНК, гистоны, рибонуклеопротеиды и другие ядерные структуры. Диагностическим считается титр 1:80 и более. Встречаются у 40–80% пациентов с АИГ 1-го типа, но могут обнаруживаться и при других аутоиммунных заболеваниях, обычно в более низком титре.

**Антитела к гладкой мускулатуре (АГМ, SMA)** направлены против актинсодержащих микрофиламентов миоцитов и гепатоцитов, тропонина, тропомиозина и  $\alpha$ -актина. АГМ чаще выявляются вместе с ANA. Они более специфичны для АИГ, чем ANA.

АГМ встречаются у 50% пациентов с АИГ 1-го типа. Диагностическим считается титр 1:80 и более. АГМ в более низких концентрациях

могут встречаться при инфекционных болезнях и системных заболеваниях соединительной ткани.

**Антиактивные антитела (AAA)** – представляют собой подтип АГМ. Специфичность для АИГ 1-го типа составляет около 100%.

**Аутоантитела против антигенов эндоплазматического ретикулума.** Эндоплазматический ретикулум представлен двумя семействами ферментов, играющих ключевую роль в I и II фазах метаболизма. К ним относятся цитохром P450 (CYP) и УДФ-глюкуронилтрансфераза (УГТ) соответственно. В I фазе метаболизма осуществляются реакции гидроксирования, во II – конъюгации с глюкуроновой кислотой [3, 13].

**Антитела к микросомальному антигену печени и почек – liver-kidney microsomal antibodies (anti-LKM).**

**Anti-LKM-1.** Антиген – цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Выявляются у 100% пациентов с АИГ 2-го типа. Anti-LKM-1 могут обнаруживаться у пациентов с хроническим гепатитом C, леченных интерфероном  $\alpha$ . Они выступают в роли маркера аутоиммунных процессов.

**Anti-LKM-2.** Антиген – цитохром P450 2C9 (CYP2C9). Выявляются при гепатите, индуцированном приемом лекарственных препаратов, в первую очередь тикринофеном (в настоящее время не выпускается).

**Anti-LKM-3.** Антигеном является УГТ. Встречаются при АИГ 2-го типа (10%) и при хронической HDV-инфекции (до 15%).

Высокую частоту внепеченочных проявлений при АИГ 2-го типа (аутоиммунный тиреоидит, витилиго, диабет) можно объяснить продукцией таких характерных для этого типа гепатита аутоантител, как анти-тиреоидные антитела, антитела к париетальным клеткам желудка и антитела к клеткам Лангерганса.

**Антитела к печеночному цитозольному антигену (anti-LC-1).** Высокоспецифичны для АИГ 2-го типа. Обычно встречаются в сочетании с anti-LKM-1.

Таблица 1. Основные аутоантитела и их антигены-мишени при аутоиммунном гепатите

Антитело	Молекулярная масса, кДа	Антиген	Заболевания
Антигены эндоплазматического ретикулума (микросомальные антигены)			
LKM-1	50	Цитохром P450 2D6	АИГ 2-го типа, гепатит С
LKM-2	50	Цитохром P450 2C6	Тикринофеновый гепатит
LKM-3	55	УГТ1А	Гепатит D – индуцированный АИГ 2-го типа
LKM	50	Цитохром P450 2A6	АПС-1, гепатит С
	52	Цитохром P450 1A2	Дигидролазиновый гепатит, гепатит при АПС-1
	57	Дисульфидосамираза	Галотановый гепатит
	59	Карбоксиэстераза	Галотановый гепатит
	35	?	АИГ
	59	?	Гепатит С
	64	?	АИГ
	70	?	Гепатит С
Растворимые антигены цитоплазмы			
LC-1	58–62	Формиминотрансфераза, циклодеаминаза	АИГ 2-го типа, гепатит С?
SLA/LP	50	UGA-репрессор tPHK-ассоциированного протеина	АИГ 3-го типа (?)

**Антитела к растворимому печеночному антигену (*soluble liver antigen*) и печеночно-панкреатическому антигену (*liver-pancreatic antigen*) – (SLA/LP).** Антигенами являются цитокератины (8 и 18). Выявляются при АИГ 1-го типа в сочетании с другими серологическими маркерами.

Ранее SLA-положительный АИГ выделяли в отдельную форму АИГ 3-го типа. Однако в настоящее время считается, что это серологический вариант АИГ 1-го типа, потому что клиническое течение SLA-положительного АИГ не отличается от АИГ 1-го типа и типичные для последнего АНА и АГМ выявляются в 74% случаев [3, 5, 16].

**Антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (ASGP-R).** Мишенью служит гликопротеиновый рецептор цитоплазматической мембраны гепатоцитов. Специфичны для АИГ 1-го типа, но могут выявляться при первичном билиарном циррозе, хроническом гепатите В.

Титр ASGP-R коррелирует с активностью воспалительного процесса, что можно использовать для оценки эффективности лечения.

**Антитела против цитоплазматических антигенов нейтрофильных лейкоцитов (p-ANCA).** Антигены-мишени представлены лактоферрином, актином, катепсином G. Выявляются при АИГ 1-го типа, но могут обнаруживаться при других аутоиммунных болезнях печени и кишечника. Считаются более специфичными для *первичного склерозирующего холангита (ПСХ)*.

На основании спектра выявляемых аутоантител основана классификация АИГ. Выделяют два типа АИГ, которые помимо спектра выявляемых аутоантител отличаются клиническим течением и прогнозом (табл. 2) [3, 5].

### АИГ 1-го типа

АИГ 1-го типа встречается у 80% больных АИГ. Характеризуется циркуляцией в сыворотке крови АНА у 70–80% больных и (или) АГМ у 50–70% пациентов. Могут также выявляться AAA, p-ANCA, ASGP-R и SLA/LP. Для АИГ 1-го типа характерен дебют заболевания в период полового созревания или в постменопаузе. Большинство пациентов – женщины.

У 40% пациентов АИГ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями: аутоиммунным тиреоидитом (12%), диффузным токсическим зобом (6%), язвенным колитом (6%). В 1% случаев АИГ сопутствуют: ревматоидный артрит, пернициозная анемия, системная склеродермия, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, лейкоцитокластический васкулит, нефрит, узловая эритема, фиброзирующий альвеолит. При сопутствующем неспецифическом язвенном колите показана холангиография для исключения склерозирующего холангита [3, 5].

У 40% больных отмечается острое начало болезни, иногда с развитием фульминантной печеночной недостаточности, у 25% аутоиммунное поражение печени диагностируется на стадии цирроза. У большинства пациентов АИГ 1-го типа отмечаются хороший ответ на иммуносупрессивную терапию и стойкая ремиссия болезни после отмены лечения иммуносупрессорами. При отсутствии адекватной терапии болезнь прогрессирует с развитием цирроза печени в течение 3 лет у 40% пациентов.

Таблица 2. Сравнительная характеристика аутоиммунного гепатита 1-го и 2-го типов

Компоненты характеристики	АИГ 1-го типа	АИГ 2-го типа
Эпидемиология	Чаще встречается у взрослых. Чаще болеют женщины	Большинство пациентов – дети (80%)
Спектр аутоантител	АНА, АГМ, ААА, р-ANCA, ASGP-R, SLA/LP	Anti-LKM-1, anti-LKM-3 и anti-LC-1
Сопутствующие аутоиммунные синдромы	Аутоиммунный тиреоидит ДТЗ Язвенный колит Ревматоидный артрит Пернициозная анемия Системная склеродермия Гемолитическая анемия Тромбоцитопеническая пурпура Лейкоцитокластический васкулит Нефрит Узловатая эритема Фиброзирующий альвеолит	Витилиго Сахарный диабет 1-го типа Аутоиммунный тиреоидит
Течение	Более мягкое	Агрессивное
Ответ на терапию	Хороший ответ на терапию. Высокая частота достижения стойкой ремиссии	Чаще отмечаются резистентность к терапии и рецидив болезни после снижения дозы иммуносупрессоров
Прогноз	Обычно благоприятный при адекватной терапии	

### АИГ 2-го типа

АИГ 2-го типа встречается значительно реже. Основным диагностическим критерий – выявление серовоточных anti-LKM-1, иногда в сочетании с anti-LKM-3 и anti-LC-1.

Частота АИГ 2-го типа составляет 15–20% всех случаев АИГ.

Чаще болеют дети в возрасте 2–14 лет. Взрослые составляют от 4 до 20% от общего числа пациентов.

Для АИГ 2-го типа характерны такие сопутствующие заболевания, как витилиго, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит.

АИГ 2-го типа характеризуется более агрессивным течением, высокой биохимической и гистологической активностью, что ведет к развитию цирроза печени у 80% больных за 3-летний период. Чаще чем при АИГ 1-го типа отмечаются резистентность к стандартной иммуносупрессивной терапии и рецидив болезни после снижения дозы или отмены иммуносупрессантов.

### Аутоиммунный гепатит и главный комплекс гистосовместимости – major histocompatibility complex (MHC) – human leukocyte antigen (HLA)

Идентифицировано около 1000 антигенов системы MHC (HLA). MHC представлен тремя регионами: MHC I и II классов кодируется HLA A, B, Cw, Dr, Dq, DP, MHC II класса кодирует такие иммунореактивные белки, как C2, C4A, CaB, HSP-70, TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$ .

Каждая молекула HLA имеет «антигенпрезентирующую борозду», в которой экспрессируются антигены, прошедшие «процессинг», то есть распад на фрагменты (короткие пептиды) экзогенных или эндогенных патогенов.

Все три класса HLA могут быть ассоциированы с аутоиммунными заболеваниями печени. В многочисленных исследованиях показано, что с АИГ тесно связаны аллели HLA DR B1\*0301 (DR3), DR B1\*0401 (DR4), носители которых отлича-

ются по клиническим признакам и течению болезни (табл. 3).

Кроме того, АИГ может ассоциироваться с антигенами, не относящимися к системе MHC. Например, аллели A-49G антигена-4 цитотоксических лимфоцитов (CTLA-4) помимо ассоциации с сахарным диабетом, первичным билиарным циррозом и аутоиммунным тиреоидитом связаны и с АИГ [7].

### Старые и новые подходы к лечению АИГ

Традиционно патогенетическая иммуносупрессивная терапия АИГ осуществляется в два этапа:

- 1) индукция ремиссии;
- 2) поддерживающая терапия.

Препаратами выбора являются глюкокортикоиды (*преднизолон* или *метилпреднизолон*). Основным механизмом их действия – угнетение выработки цитокинов, участвующих в иммунном повреждении печени.

Абсолютные показания к терапии:

- умеренная или выраженная клиническая симптоматика;
- повышение активности АсАТ

Таблица 3. Генотип и особенности клинического течения аутоиммунного гепатита

Клиническое течение	DR B1*0301 (DR3)	DR B1*0401 (DR4)
Манифестация болезни	Ранее 30 лет	Старше 40 лет
Активность воспаления	Высокая	Низкая/средняя
Ответ на терапию	Неполный	Очень хороший
Рецидив после отмены лечения	Часто	Редко

более чем в 10 раз от верхней границы нормы;

- повышение активности АсАТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы в сочетании с двукратным повышением уровня  $\gamma$ -глобулинов;

- мостовидные или мультилобулярные некрозы в биоптате печени.

Относительными показаниями к терапии являются:

- минимальная клиническая симптоматика;

- повышение активности АсАТ не более чем в 5 раз от верхней границы нормы и уровня  $\gamma$ -глобулинов не более чем в 2 раза от верхней границы нормы;

- перипортальный гепатит при гистологическом исследовании печени.

Терапию АИГ можно не проводить при бессимптомном его течении с минимальной биохимической активностью, наличии только портального воспаления в биоптате. Однако такие пациенты нуждаются в регулярном мониторинге биохимических показателей (1 раз в 6 мес) для своевременного начала лечения при активации аутоиммунного процесса.

Лечение не показано при декомпенсированном циррозе.

Индукцию ремиссии вызывают только кортикостероиды (*преднизолон* или *метилпреднизолон*). При плохой переносимости монотерапии преднизолоном или противопоказаниях возможна комбинированная терапия с *азатиоприном* (табл. 4).

Относительные противопоказания к монотерапии преднизолоном – постменопауза, сопутствующий остеопороз, сахарный диабет, ожирение, акне, артериальная гипер-

тензия, эмоциональная лабильность и глаукома. Назначение азатиоприна противопоказано при беременности, злокачественных опухолях, выраженной лейкопении и непереносимости препарата.

Обе схемы лечения одинаково эффективны: 5- и 10-летняя выживаемость больных на фоне адекватной терапии составляет соответственно 94 и 90%.

Если в течение 4 нед от начала лечения уменьшение показателей печеночных проб произошло менее чем на 50% (независимо от клинических симптомов), то лечение недостаточно эффективно. Отсутствие эффекта или ухудшение клинико-лабораторных показателей на фоне лечения свидетельствует о резистентности к проводимой терапии.

При стойкой ремиссии болезни на протяжении длительного времени (по мнению ряда авторов, в течение 4 лет) решается вопрос об отмене иммуносупрессивной терапии. Перед этим обязательна контрольная биопсия печени для верификации отсутствия признаков гистологической активности. После отмены терапии необходим мониторинг больных 1 раз в 6 мес для выявления признаков рецидива болезни.

Несмотря на высокую эффективность традиционных схем имму-

носупрессивной терапии, у ряда больных отмечается резистентность к стандартному лечению либо развитие тяжелых побочных эффектов. В связи с этим в последние годы проводятся попытки применения новых иммуносупрессоров, большинство из которых успешно используются в трансплантологии (табл. 5).

*Циклоспорин* ингибирует фосфатазную активность кальциневрина, что влечет за собой торможение выработки IL-2 и дальнейшей пролиферации Th1 в СТЛ (*cytotoxic T lymphocyte*). Стимулирует также синтез печеночной фракции тромбоцитарного ростового фактора  $\beta$ . Высокая частота побочных эффектов ограничивает его широкое применение в терапии АИГ. Однако имеются данные об эффективности циклоспорина при рецидивах АИГ после отмены глюкокортикоидов [11].

*Такролимус* ингибирует экспрессию рецепторов к IL-2, что ведет к торможению активации СТЛ. Проведено два исследования, в которых такролимус назначали больным АИГ. Это обусловило значительное снижение уровня билирубина, маркеров цитолиза, уменьшение степени гистологической активности. Однако кратковременное применение препарата (3 и 25 мес) и ограниченное число больных требуют дополнительных исследований оценки его безопасности [8].

*Микофенолат мофетила* (ММФ) ингибирует синтез пуринов в лимфоцитах всех классов путем подавления активности инозинмонофосфатдегидрогеназы. Проведено два исследования с ограниченным ко-

Таблица 4. Схема терапии аутоиммунного гепатита

Монотерапия преднизолоном	Комбинированная терапия	
	преднизолоном	азатиоприном
1-я неделя – 60 мг	1-я неделя – 30 мг	100 мг
2-я неделя – 40 мг	2-я неделя – 20 мг	50 мг
3-я и 4-я недели – 30 мг	3-я и 4-я недели – 15 мг	50 мг
Поддерживающая доза – 20 мг	Поддерживающая доза – 10 мг	50 мг

Таблица 5. Препараты, используемые для лечения аутоиммунного гепатита

Препарат	Доза
Преднизолон	60 мг/сут – индукция ремиссии, 10–20 мг – поддерживающая доза
Азатиоприн	150–50 мг/сут
Циклоспорин	5–6 мг/кг 1 раз в день
Такролимус	4 мг 2 раза в день
Микофенолат мофетила	1 г 2 раза в день
Будесонид	3 мг 3 раза в день
Урсодезоксихолевая кислота	13–15 мг/кг/сут

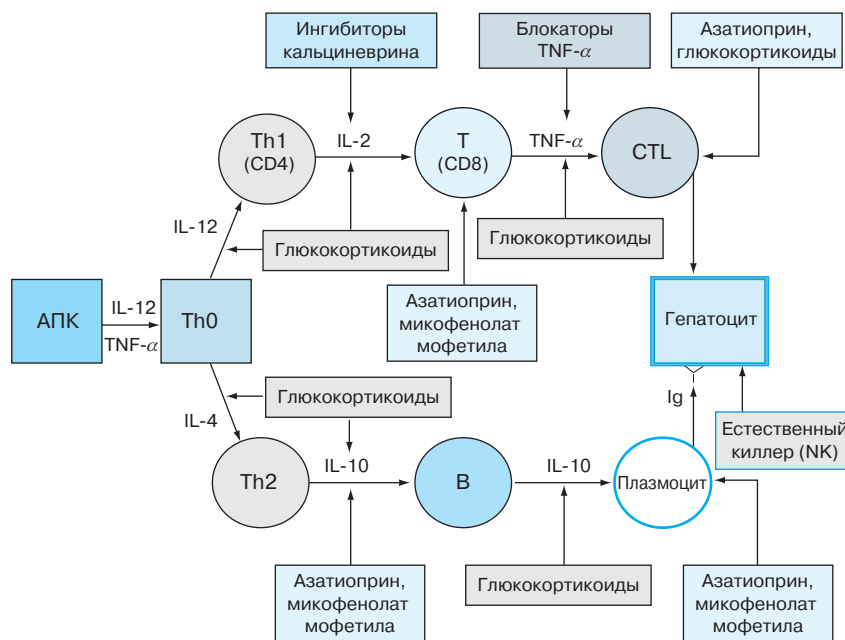


Рис. 2. Механизмы действия иммуносупрессоров (по А. J. Czaja, 2004)

личеством больных. Показано, что его применение в комбинации с преднизолоном улучшает клинико-лабораторные показатели. Интересны также данные еще одного исследования, показавшего, что лечение ММФ более эффективно, чем монотерапия такролимусом и комбинированная терапия такролимусом и ММФ [10].

**Будесонид** – глюкокортикоид II поколения. При пероральном приеме преимущественно захватывается воспалительными лимфоцитами печени. Зарегистрирован и используется в основном при лече-

нии воспалительных заболеваний кишечника.

Проведено только одно исследование, в котором будесонид использовался для лечения пациентов с АИГ, резистентных к терапии стандартными глюкокортикоидами. Однако следует учитывать, что у всех больных исходная активность гепатита была невысокой [9].

**6-Меркаптопурин (6-МП)** – активный метаболит азатиоприна. Может быть эффективен у больных, резистентных к азатиоприну.

**6-Тиогуанин** – активный метаболит 6-МП. Единичные работы

свидетельствуют о его эффективности у больных АИГ с непереносимостью азатиоприна и 6-МП.

На рис. 2 представлены механизмы действия основных иммуносупрессоров, применяемых для лечения АИГ.

**Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), урсосан** – традиционно применяются при холестатических заболеваниях печени, являются препаратами выбора при первичном билиарном циррозе. С патогенетической точки зрения в лечении аутоиммунной патологии печени наиболее важным представляется ее иммуномодулирующий эффект, проявляющийся в уменьшении экспрессии молекул HLA 1-го типа на гепатоцитах и HLA 2-го типа на холангиоцитах, уменьшении образования CTL, снижения продукции провоспалительных цитокинов.

Отдельные исследования монотерапии УДХК при АИГ продемонстрировали ее умеренную эффективность, в том числе у пациентов, резистентных к лечению глюкокортикоидами [6].

Применение УДХК (урсосана) патогенетически обосновано в комбинации с глюкокортикоидами и (или) азатиоприном при синдроме аутоиммунного перекреста [1, 2].

В последнее время разрабатываются новые препараты для лечения АИГ, доказавшие свою эффективность в терапии других аутоиммунных заболеваний (синтетические пептиды, растворимые антигены CTL, вакцинация Т-лимфоцитами, ингибиторы отдельных цитокинов – IL-10 и TNF-α, генная терапия).

Таким образом, на сегодняшний день АИГ представляется полигенетическим заболеванием неизвестной этиологии, дальнейшее изучение которого в большей мере позволит приблизиться к разгадке причин его возникновения и разработке эффективных и безопасных схем лечения.

## Список литературы

1. Буверов А.О. Аутоиммунный гепатит // Болезни печени и желчевыводящих путей. – 2-е изд., испр. и доп. / Гл. ред. В.Т. Ивашкин – М.: ООО «Издательский дом „М-Вести“», 2005. – С. 152–164.
2. Ешану В.С., Широкова Н.Е., Маевская М.В. и др. Цитокиновый профиль при синдроме перекреста аутоиммунных заболеваний печени на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т. 16, №1. – С. 35–41.
3. Ивашкин В.Т., Буверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. – М.: «Издательский дом „М-Вести“», 2001. – 102 с.
4. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клиника и лечение аутоиммунного перекреста – аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 5. – С. 35–40.
5. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. – М.: Анахарсис, 2005. – 174 с.
6. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита // Фарматека. – 2006. – № 1. – С. 28–33.
7. Agarwal K. et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 49–53.
8. Aqel B.A., Machicao V., Rosser B. et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 38. – P. 805–809.
9. Czaja A.J., Lindor K.D. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 1312–1316.
10. Delvin S.M., Swain M.G., Urbanski S.J. et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standart therapy // Can. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 18. – P. 321–326.
11. Malekzadeh R., Nasser-Moghadam S., Kaviani M.-J. et al. Cyclosporin-A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis // Dig. Dis. Sci. – 2001. – Vol. 46. – P. 1321–1327.
12. Manns M.P., Strassburg C.P. Autoimmune hepatitis: clinical challenges // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – P. 1502–1517.
13. Obermayer-Straub P., Strassburg C.P., Manns M.P. Target proteins of human autoimmunity: cytochromes P450 and UDP-glucuronosyltransferases // Can. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 14. – P. 429–439.
14. Tan M.T. Autoantibodies in pathology and cell biology // Cell. – 1991. – Vol. 67. – P. 841–842.
15. Volkman M. et al. Soluble liver antigen: isolation of a 35-kd recombinant protein (SLA-p35) specifically recognizing sera from patients with autoimmune hepatitis // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. – P. 591–596.

УДК 616.36-06:616.24

# Гепатопульмональный синдром: патологическая физиология, клиническое течение, диагностика и лечение

Ю.О. Шульпекова, И.А. Соколина

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

В статье изложены основные представления о патогенезе гепатопульмонального синдрома, его клиническом значении и современных подходах к лечению больных. Рассмотрено значение эндогенных субстанций дисфункции печени в развитии нарушений кровотока в легких и почках.

**Ключевые слова:** гепатопульмональный синдром, vasoактивные субстанции, показатели гипоксемии, диагностика, лечение.

## Hepatopulmonary syndrome: pathological physiology, clinical course, diagnostics and treatment

Yu.O. Shulpekova, I.A. Sokolina

Article presents the basic data on pathogenesis of hepatopulmonary syndrome, its clinical value and modern approaches to treatment of patients. Value of endogenous substances of liver dysfunction in development of blood flow disorders in lungs and kidneys is discussed.

**Key words:** hepatopulmonary syndrome, vasoactive substances, hypoxemia scores, diagnostics, treatment.

**П**о мере расширения и углубления знаний о болезнях печени яснее становится суть нарушений ее функций, сопровождающихся многообразным и подчас тяжелым изменением течения биологических процессов в других органах и системах организма. Наглядный пример тому – нарушение функции почек при печеночной недостаточности, составляющее основу формирования *гепаторенального синдрома* (ГРС) и представляющее актуальную клиническую проблему.

В настоящее время интенсивно ведутся исследования нарушений

иммунитета, изменений реологических свойств крови и сложных сдвигов в ее свертывающей системе, сопровождающих болезни печени.

Чем можно объяснить столь значительное системное влияние печени на функцию других органов и тканей? Важную роль отводят выработке биологически активных веществ при воспалении печени, в частности цитокинов, регуляторов эндотелиальной функции и кровотока – *оксида азота* (NO), эндотелина, тромбоцитарного фактора роста и др. Печень представляет собой крупное депо клеток макрофагальной системы, которые в

состоянии активации вырабатывают биологически активные молекулы. Кроме того, при болезнях печени активируются макрофаги селезенки.

Нарушением функции почек и иммунитета не исчерпываются патофизиологические изменения в организме гепатологических больных, хотя клинически они не всегда имеют манифестный характер. К сожалению, курируя подобных больных с яркими симптомами нарушения функции печени (желтухой, геморрагиями, энцефалопатией), врачи не всегда уделяют должного внимания более стертым, но



во многом определяющим прогноз болезни изменениям деятельности других систем. Подчас их связь с патологией печени, на первый взгляд, необъяснима. Пример тому – дыхательная недостаточность, развивающаяся на фоне *insufficiencia hepatica* (печеночной недостаточности). Это осложнение называется *гепатопульмональным синдромом* (ГПС).

ГПС – редкое осложнение *цирроза печени* (ЦП) с типичной триадой признаков, в которую входят:

- печеночная недостаточность и (или) портальная гипертензия;
- артериальная гипоксемия;
- дилатация легочных артериол.

Фактически ГПС представляет собой *дыхательную недостаточность*, при которой гипоксемия развивается вследствие нарушения оксигенации крови в легких.

Распространенность ГПС среди гепатологических больных, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 29%. Такая вариабельность частоты, вероятно, объясняется различными контингентами обследованных больных и неодинаковыми диагностическими критериями.

Чаще ГПС выявляется при ЦП класса С по Child–Pugh и у кандидатов на трансплантацию печени (более чем в 60% случаев). Риск гибели при развитии ГПС в ближайший год достигает 41%.

### Патологическая физиология ГПС

Известно, что печень участвует в контроле периферического сосудистого сопротивления посредством выделения веществ, действующих на тонус гладкомышечных клеток и состояние эндотелия. При выраженной печеночной недостаточности нарушается равновесие активности сосудосуживающих и сосудорасширяющих субстанций, чаще с преобладанием последних. Связанные с этим изменения легочного кровотока и нарушения оксигенации крови могут проявляться по двум «сценариям»:

- 1) с развитием ГПС;
- 2) с развитием *портальной гипертензии* (ППГ).

Дыхательная недостаточность по типу ГПС развивается при резком снижении сосудистого сопротивления в легких в результате дилатации прекапиллярных легочных артериол. Средний диаметр этих сосудов в норме составляет 6–8 мкм, а при ГПС он увеличивается до 500 мкм. При ГПС снижается или полностью отсутствует нормальный констрикторный рефлекс легочных артериол в ответ на гипоксию.

Расширение артериол может быть неравномерным и сопровождаться раскрытием артериовенозных шунтов. Кроме того, при печеночной недостаточности дополнительно образуются сосуды в легких, преимущественно по типу шунтов. При дилатации прекапилляров снижается вентиляционно-перфузионное соотношение вследствие того, что перфузии подвергаются наименее вентилируемые участки легкого, а вентиляции – минимально перфузируемые. Неравномерность вентиляции и перфузии в легких настолько выражена, что в тяжелых случаях проявляется как прямое шунтирование крови, в обход капиллярного русла.

Вследствие шунтирования крови в легких возрастают объем сердечного выброса, минутный объем сердца и минутная вентиляция легких. Клинически это выражается в виде тахикардии и одышки.

Таким образом, развитие гипоксемии при ГПС связано с нарушением вентиляционно-перфузионных соотношений. Однако не исключается и роль нарушения диффузии газов. Данный вывод основан на результатах исследования выведения инертных газов.

Шунтирование крови происходит также в сосудах плевры. Их расширенные участки на плевре внешне напоминают сосудистые звездочки.

Кроме того, низкооксигенированная кровь дополнительно сбрасывается вследствие формирова-

ния шунтов, соединяющих систему воротной вены и ветви легочных вен. В исследованиях со спленопортографией показано, что по мере повышения давления в воротной вене и нарастания степени варикозного расширения вен пищевода постепенно расширяются вены средостения. Это сопровождается сбросом крови в легочные вены.

При обратной ситуации (преобладании активности сосудосуживающих субстанций) развивается ППГ, которая может даже предшествовать формированию портальной гипертензии. В отличие от ППГ ГПС развивается значительно чаще. Поэтому данная статья больше посвящена рассмотрению особенностей именно этого синдрома.

Неясным остается вопрос, какие биологические медиаторы опосредуют дилатацию легочных артериол и резкое снижение их реактивности в ответ на гипоксию. Вероятно, это вещество (или вещества), вырабатываемое или не подвергшееся нейтрализации в пораженной печени, а также ангиогенные факторы.

*Портальная гипертензия* (один из ее компонентов – повышение давления в синусоидах), некроз и воспаление, возможно, стимулируют выработку гепатоцитами, клетками Купфера и звездчатыми клетками сосудорасширяющих субстанций, в частности NO и глюкагона. В экспериментах на хомячках при болезнях печени показана также повышенная продукция NO макрофагами легких.

Развитие избыточной вазоконстрикции при ППГ связывают с накоплением эндотелина-1.

### Патоморфологические изменения в легких при ГПС

Изменения при ГПС включают видимое невооруженным глазом расширение прекапилляров, формирование прямых артериовенозных соединений, «плевральных сосудистых звездочек» и расшире-

ние плевральных сосудов. При ППГ наблюдается ремоделирование сосудов легких.

### Имеет ли ГПС общие черты с ГРС?

Известно, что при ЦП, протекающим с асцитом, особенно напряженным и рефрактерным, может развиваться ГРС. Его основные патогенетические звенья – нарушение перфузии клубочков из-за снижения тонуса артериол и шунтирования крови в обход клубочков, снижение почечной фильтрации и развитие азотемии.

Установлено, что асцит возникает преимущественно вследствие патологической задержки натрия и воды. Согласно одной из теорий развития ГРС – это состояние, как и ГПС, сопровождающееся увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК), вторичным снижением периферического сопротивления и повышением сердечного выброса на фоне вторичной активации симпатoadrenalовой системы.

Согласно другой теории, ГРС возникает вследствие первичного снижения периферического сосудистого сопротивления, вторичного повышения ОЦК, при котором эффективный объем артериального кровотока снижается. Для поддержания его в качестве ответной реакции активируются ренин-ангиотензиновая, симпатoadrenalовая и почечная аутокоидная системы, особенно каскад арахидоновой кислоты. Однако показано, что при ЦП истощается функция аутокоидной системы и снижается продукция почечных субстанций – регуляторов сосудистого тонуса. Кроме того, развивается шунтирование крови в обход клубочков.

Таким образом, как и ГРС, ГПС формируется при сочетании двух условий (главным образом при ЦП): печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

### Классификация ГПС

Исходя из особенностей оксигенации крови и ангиографической картины легких, различают два основных типа ГПС [5]:

*I тип* – больные, у которых обнаруживается равномерная дилатация прекапиллярного русла, а оксигенация становится удовлетворительной после ингаляции 100% кислорода (отмечается повышение альвеолярного  $pAO_2 > 400$  мм рт. ст.);

*II тип* – больные, у которых локально расширены артериолы – отдельные артериовенозные шунты; такие пациенты плохо отвечают на ингаляцию 100% кислорода.

II тип ГПС диагностируется реже.

Как правило, фоном развития ГПС является ЦП. При каких еще состояниях возможно его формирование?

### Развитие ГПС при внепеченочной портальной гипертензии

ГПС при внепеченочной портальной гипертензии описан у больных с тромбозом воротной вены, врожденным фиброзом печени, идиопатической портальной гипертензией с частотой до 9–10%. Это подтверждает значимость портальной гипертензии в патогенезе внутрилегочного шунтирования крови.

Развитие ГПС описано у больного спустя 2 года после портосистемного шунтирования по поводу внепеченочной портальной гипертензии. Дыхательная недостаточность прогрессировала в последующие 7 лет наблюдения. После ангиографической эмболизации шунта проявления ГПС сохранились. В связи с этим была предпринята ортотопическая пересадка печени, оказавшаяся эффективной.

Развитие ГПС описано также при обструкции нижней полой вены выше уровня печени. Выраженных нарушений функции печени не отмечалось. После восстановления

кровотока симптомы ГПС регрессировали.

### ГПС при хроническом гепатите

Примерно у 1,7% больных можно обнаружить расширение легочных артериол; 1,1% случаев удовлетворяют критериям ГПС. Существенной корреляции с этиологией и активностью гепатита не выявлено.

### Клиническая картина ГПС

Клинически ГПС проявляется одышкой (в виде ортодеоксии и платипноэ – учащенного поверхностного дыхания) и центральным цианозом. Ортодеоксия – это снижение артериального  $pAO_2$  при переходе из горизонтального положения в позу сидя или стоя.

Одышка при болезнях печени нередко наблюдается и вследствие выраженного асцита, гидроторакса, анемии, сочетанного поражения сердца, особенно при алкогольной болезни.

По наблюдениям многих авторов, деформация ногтевых фаланг пальцев в виде барабанных палочек (барабанные пальцы), сосудистые звездочки и ортодеоксия наблюдаются существенно чаще именно при формировании расширенных внутрилегочных артериол. Однако эти симптомы нельзя признать высокоспецифичными для диагностики ГПС.

При осмотре больных выявляются признаки гипердинамического типа кровообращения: тахикардия, повышение пульсового артериального давления. В покое высокий сердечный выброс и минутная вентиляция сводят артериальную гипоксемию до минимума. При физической нагрузке вследствие метаболических потребностей она проявляется более ярко. У пациентов с выраженной ППГ могут сформироваться легочное сердце и правожелудочковая недостаточность.

Большинству исследователей не удалось выявить корреляционной связи частоты развития ГПС и тяжести его клинического течения с параметрами белково-синтетической функции печени, степенью изменения активности аминотрансфераз и другими показателями. Однако в целом частота ГПС существенно выше при ЦП класса С по Chuld–Pugh.

### Методы дополнительной диагностики

Показателем нарушения оксигенации крови, характерной для ГПС, является напряжение кислорода артериальной крови –  $paO_2 < 70$  мм рт. ст. в покое в положении лежа на спине, при вдыхании обычного воздуха. При переходе в вертикальное положение  $paO_2$  становится значительно ниже (ортодеоксия).

Если имеются признаки расширения внутрилегочных артериол (по данным эхокардиографии), но отсутствует выраженная гипоксемия в покое ( $paO_2 > 70$  мм рт. ст.), то, по мнению зарубежных авторов, это состояние целесообразно обозначать термином «синдром расширения внутрилегочных сосудов» (*intrapulmonary vascular dilatations syndrome – IPVDS*).

Другой критерий диагностики ГПС – изменение альвеолярно-артериального градиента по кислороду –  $p(A-a)O_2 \text{ gradient} > 20$  мм рт. ст. Насыщение капиллярной крови кислородом ( $SatO_2$ ) становится  $\leq 92\%$ ;  $p(A-a)O_2 \text{ gradient}$  – более надежный показатель нарушения оксигенации в легких вследствие шунтирования крови.

Для установления типа ГПС анализируют динамику  $paO_2$  при вдыхании обычного воздуха и 100% кислорода. Повышение  $paO_2 > 500$  мм рт. ст. после вдыхания чистого кислорода позволяет исключить внутрилегочное шунтирование крови. Умеренный ответ ( $paO_2 > 300$  мм рт. ст.) указывает на высокую вероятность внутрилегочного шунтирования. Отсутствие

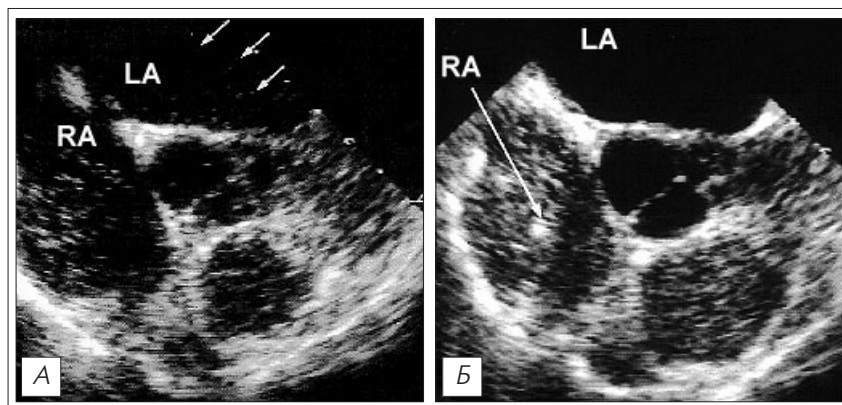


Рис. 1. Эхокардиография при ГПС: отмечается появление микропузырьков в левом предсердии после внутривенного введения контраста (А). У здорового человека этого не происходит (Б)

ответа на вдыхание чистого кислорода ( $paO_2 < 100$  мм рт. ст.) указывает на интракардиальное или интрапульмональное шунтирование.

Признаки нарушения кровотока в легких можно выявить при ангиопульмонографии, двухмерной эхокардиографии с контрастным усилением, перфузионной сцинтиграфии легких с макроагрегатами альбумина, меченым технецием-99m. Все эти методы позволяют выявить дилятацию прекапилляров.

Двухмерная эхокардиография с контрастным усилением признана оптимальным инструментальным методом косвенного выявления дилятации легочных артерий. Эхокардиография позволяет четко различать внутрисердечное и внутрилегочное шунтирование крови. Исследование представляет собой оптимальный метод скрининга в целях выявления ГПС. Увеличение диаметра внутрилегочных сосудов обнаруживается косвенно путем введения специального контраста – взвеси микропузырьков размерами 60–90 мкм внутривенно. Пузырьки свободно проходят через расширенные легочные капилляры и в повышенном количестве оказываются в левых камерах сердца (рис. 1). Давление в легочной артерии при ГПС понижено, что также можно установить при эхокардиографии.

Перфузионная сцинтиграфия легких с макроагрегатами альбумина отличается наиболее высокой чувствительностью в выявлении

внутрилегочного расширения сосудов и наиболее высокой специфичностью для ГПС.

Макроагрегаты альбумина имеют размер более 20 мкм. В норме только 3–6% макроагрегатов проходит через микроциркуляторное русло легких.

Признаком аномально высокопрохождения радиофармпрепарата «сквозь» сосудистое русло легких является повышенный захват  $^{99m}Tc$  щитовидной железой, почками, печенью и селезенкой (>20% в тяжелых случаях ГПС).

Ангиопульмонография – оптимальный метод установления типа изменений сосудистого русла легких: диффузное «губчатое» расширение артериол (I тип ГПС) или формирование отдельных крупных шунтов (II тип ГПС), пригодных для избирательной эмболизации. Ангиопульмонография показана больным с недостаточным ответом на вдыхание чистого кислорода и подозрением на ГПС II типа (для определения возможностей эмболизации).

Компьютерная томография легких также позволяет исключить интерстициальное поражение, анатомические шунты, сосудистые мальформации.

Скрининговые тесты на ГПС необходимо проводить как элемент программы обследования кандидатов на трансплантацию печени даже при отсутствии клинических симптомов.

Для ГПС в «чистом» виде характерны нормальные показатели *спирографии* – форсированная жизненная емкость легких (FVC – *forced vital capacity*), скорость форсированного выдоха за первую секунду (FEV<sub>1</sub> – *forced expiratory volume*), индекс Тиффно, общая емкость легких (TLC – *total lung capacity*).

Специальное исследование диффузии оксида углерода – CO (DL<sub>CO</sub> – *lethal dose*) свидетельствует о нарушении диффузии газов (< 80% от должного). Как указывалось, одним из патогенетических механизмов ГПС считается нарушение диффузии газов в легких. В диагностике ГПС чувствительность результата DL<sub>CO</sub> < 80% от должного существенно ниже, чем чувствительность результата  $p(A-a)O_2 \text{ gradient} > 20$  мм рт. ст. (41% против 91%).

Общий алгоритм диагностики ГПС представлен на рис. 2.

ППГ выявляется наиболее точно путем катетеризации сердца. Ее распространенность при болезнях печени не превышает 1–2%.

### Прогноз при ГПС

Прогноз при ГПС – неблагоприятный. Данный синдром можно рассматривать как отдельное показание к трансплантации печени.

### Возможности лечения больных с ГПС

ГПС и ППГ трудно поддаются медикаментозному лечению. Ингаляции кислорода через носовый катетер (со скоростью 2–4 л/мин) позволяют уменьшить проявления гипоксемии.

Медикаментозные методы лечения включают:

1) применение антагонистов сосудорасширяющих субстанций, гипотетически вызывающих формирование ГПС;

2) введение препаратов, обладающих сосудосуживающим действием на легочные прекапилляры.

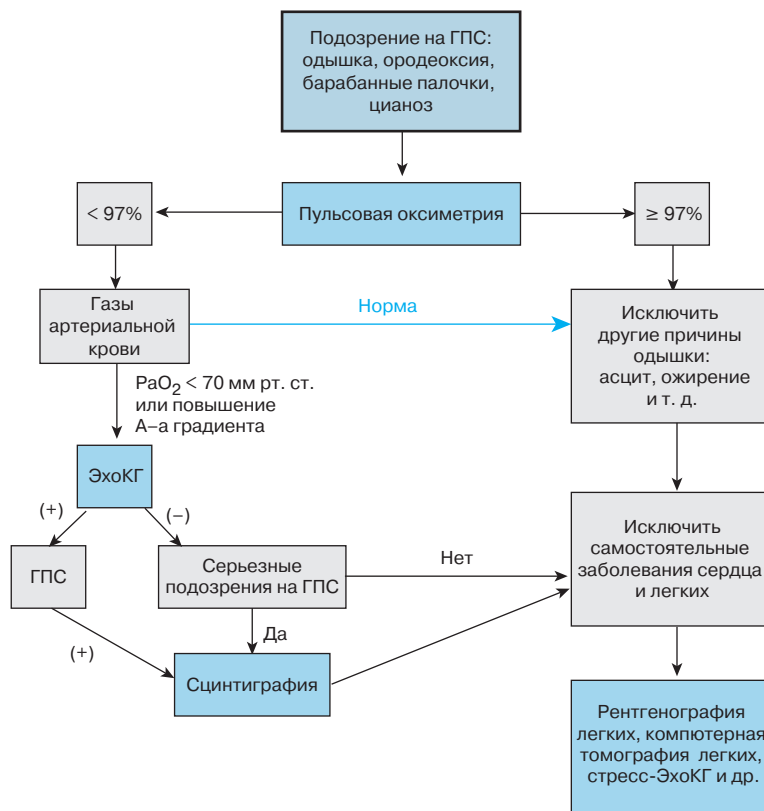


Рис. 2. Общий алгоритм диагностики ГПС

Симпатомиметики (*изопротеренон*, *фенилэфрин*) и *аминофиллин* повышают легочный кровоток, однако чрезмерно усиливают гипердинамическое кровообращение.

*Блокаторы β-адренорецепторов* (*пропранолол*), применяющиеся для снижения давления в воротной вене, не способны существенно повышать оксигенацию в легких.

*Блокаторы эстрогенов* (*тамоксифен*). Назначают для уменьшения сосудорасширяющего действия эстрогенов, накапливающихся при печеночной недостаточности. Однако для устранения симптомов ГПС эти средства оказались неэффективными.

Применение *плазмафереза* также оказалось неэффективным.

*Нестероидные противовоспалительные средства* – ингибиторы действия простагландинов. Пока не получено доказательств влияния *индометацина* на оксигенацию артериальной крови.

При попытках применить аналог *соматостатина* (*октреотид*) положительно не изменились пока-

затели, характеризующие кровоток и оксигенацию в легких.

Единственным эффективным методом излечения считаются *ортотопическая трансплантация печени* и пересадка комплекса «печень–легкие» или «печень–легкие–сердце» при ППГ. Разрешение симптомов ГПС после пересадки печени не всегда бывает полным (полное разрешение наблюдается у 80% больных) и может длиться 6 мес и более. При развитии в трансплантате реакции отторжения или ЦП ГПС может рецидивировать. В этом случае необходима *ретрансплантация*.

Сообщалось об эффективном устранении клинических проявлений с помощью *трансьюгулярного внутривенного шунта* (TIPS). Уменьшение тяжести клинического течения ГПС при этом связывают с перераспределением кровотока, уменьшением давления в воротной вене, снижением выработки вазодилатирующих веществ. Трансьюгулярное внутривенное шунтирование можно

оптимально использовать как «мостик» при ожидании трансплантации печени.

Следует учитывать, что гипоксия, особенно уровень  $\text{paO}_2$

< 50 мм рт. ст., ассоциируется с высокой частотой осложнений и летальностью при трансплантации печени (более 30% в первые 90 дней после пересадки). Поэтому

TIPS позволяет лучше подготовить пациента к этой операции.

В части случаев эффективной оказывается селективная эмболизация части артериовенозных шунтов.

### Список литературы

1. Abrams G.A., Trauner M., Nathanson M.H. Nitric oxide and liver disease // *Gastroenterology*. – 1995. – N 3. – P. 220–233.
2. Chang S.W., O'Hara N. Pulmonary circulatory dysfunction in rats with biliary cirrhosis: an animal model of the hepatopulmonary syndrome // *Amer. Rev. Respir. Dis*. – 1992. – Vol. 145. – P. 798–805.
3. Fallon M.B., Abrams G.A., Luo B. et al. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 113. – P. 606–614.
4. Herve P., Lebrec D., Brenot F. et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension // *Europ. Respir. J.* – 1998. – Vol. 11. – P. 1153–1166.
5. Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome // *Gut*. – 2000. – Vol. 46. – P. 1–4.
6. Lee K.-N., Jung W.-J., Yoon S.K. et al. Correlation of pulmonary vascular dilatation on HRCT to expression of eNOS in a rabbit model of hepatopulmonary syndrome // *J. Korean. Radiol. Soc.* – 2002. – Vol. 44. – P. 475–483.
7. Nunes H., Lebrec D., Mazmanian M. et al. Role of Nitric Oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats // *Amer. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 879–885.
8. Rolla G., Brussino L., Colagrande P. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 129. – P. 375–378.
9. Zhang X.J., Katsuta Y., Akimoto T. et al. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with common bile duct ligation // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 39. – P. 724–730.

УДК 616.342-002.44-06:616.37-008.64-085

# Коррекция синдрома внешнесекреторной недостаточности функции поджелудочной железы при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев, Е.Л. Ведищева

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета)

Длительное течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) часто сопровождается изменениями в поджелудочной железе (ПЖ) по типу хронического панкреатита с нередким развитием синдрома нарушенного пищеварения. В результате постепенно снижается внешнесекреторная функция ПЖ, что проявляется соответствующими клинико-лабораторными изменениями. При традиционной эрадикационной терапии синдром мальдигестии не корригируется. Это обстоятельство служит обоснованием включения микрокапсулированных панкреатических ферментов в схемы лечения ЯБДПК. Двухмесячный курс ферментной терапии нормализует полостное пищеварение у 76–78% пациентов с длительным анамнезом болезни.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, лечение.

## Correction of exocrine pancreatic insufficiency in peptic ulcer of duodenum

I.V. Mayev, A.A. Samsonov, N.N. Golubev, Ye.L. Vedischeva

Long duration of *peptic ulcer of duodenum* (PUD) is commonly accompanied by changes in pancreas similar to chronic pancreatitis with frequent development of maldigestion syndrome. In result exocrine function of pancreas is gradually reduced, that shows the characteristic clinical and laboratory changes. Traditional eradication therapy don't improves maldigestion syndrome. This fact indicates the necessity to add microcapsulated pancreatic enzymes to PUD treatment modes. The bi-monthly course of enzymatic therapy normalizes luminal digestion in 76–78% of patients with long disease history.

**Key words:** peptic ulcer of duodenum, chronic pancreatitis, treatment.



Двенадцатиперстная кишка (ДПК) является центральным органом гастро-дуоденогепатопанкреатической зоны [11]. В ДПК «перекрещиваются» пищеварительные пути желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы (ПЖ). При болезнях ДПК, особенно длитель-

но и хронически протекающих, страдает пищеварительная функция всего региона.

Язвенная болезнь (ЯБ) относится к наиболее распространенной патологии желудочно-кишечного тракта. Открытие *Helicobacter pylori*, разработка методов диагностики и эффективных схем эра-

дикационной терапии революционизировали многие взгляды в гастроэнтерологии [6]. Впервые появилась реальная возможность не только добиться полноценной ремиссии, но и излечивать больных.

Однако пока сохраняется много нерешенных вопросов, находящихся в «тени» основных проблем,

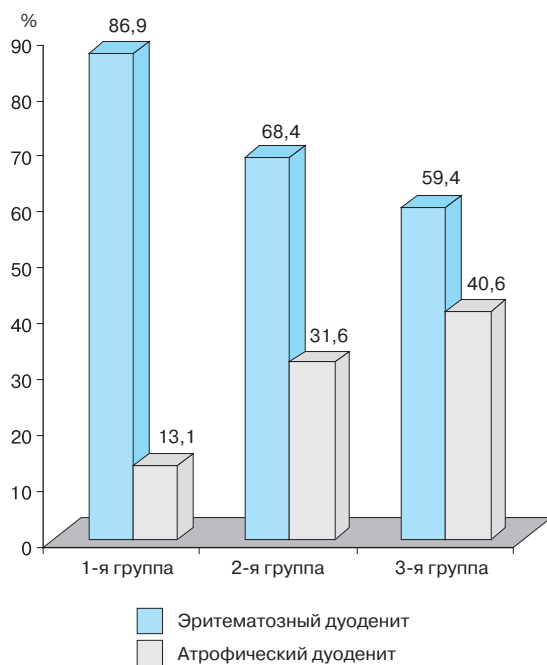


Рис. 1. Частота эритематозного и атрофического дуоденита при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (по данным эзофагогастродуоденоскопии)

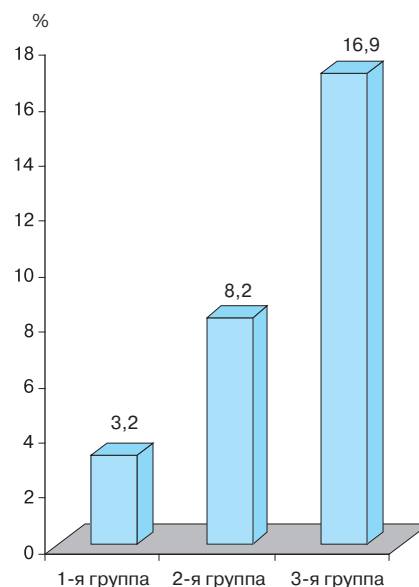


Рис. 2. Частота выявления рубцовой деформации двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни (по данным зофагогастродуоденоскопии)

связанных с проблемой ЯБ. Это, в частности, сочетанная с ЯБ патология, в первую очередь вторичное поражение ПЖ с нарушением ее пищеварительной функции [7]. Имеющиеся публикации о нарушении пищеварения при ЯБ малочисленны и касаются в основном особенностей течения *хронического панкреатита* (ХП) в сочетании с ЯБДПК [8].

Вместе с тем *синдром мальдигестии* при ЯБДПК может развиваться вследствие действия разнообразных патогенетических факторов, тесно связанных друг с другом. Можно выделить следующие возможные пути его формирования:

- развитие вторичного ХП с внешнесекреторной недостаточностью функции ПЖ, в патогенезе которого важное значение имеют факторы, вызывающие внутрипротоковую гипертензию (функциональный и органический дуоденостаз, папиллит, дисфункция сфинктера Одди) [1, 2, 4, 10, 12];

- длительное, с частыми рецидивами течение ЯБ обуславливает закисление полости ДПК, прогрессирование желудочной метаплазии и развитие атрофического дуо-

денита; с одной стороны снижается активность собственных ферментов ДПК, с другой, нарушается регуляция экзокринной функции ПЖ (снижение секреции бикарбонатов и жидкой части панкреатического сока), инактивируются ферменты железы [3, 5, 13];

- *H. pylori* может являться одним из этиологических факторов развития ХП [9];

- возможно сочетание указанных механизмов.

Таким образом, при ЯБДПК имеются условия для возникновения нарушений полостного пищеварения, обусловленные главным образом вовлечением в патологический процесс ПЖ. Однако работы, посвященные исследованию пищеварительной функции ДПК и смежных с ней органов у пациентов с ЯБ, практически отсутствуют. Не разработаны схемы терапии нарушений полостного пищеварения у данных больных.

В связи с этим нами изучены состояние *полостного пищеварения* у 180 больных ЯБДПК (в стадии обострения и на протяжении 2 мес после эрадикационной терапии) и *клиническая эффективность поли-*

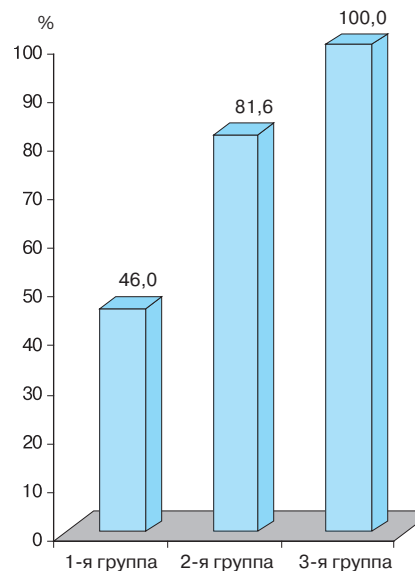


Рис. 3. Частота выявления признаков хронического панкреатита при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (по данным ультразвукового исследования поджелудочной железы)

*ферментной терапии* при коррекции его нарушений.

Критериями включения в исследование больных являлись:

- 1) ЯБДПК, ассоциированная с *H. pylori*, в стадии обострения, подтвержденная результатами эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС);

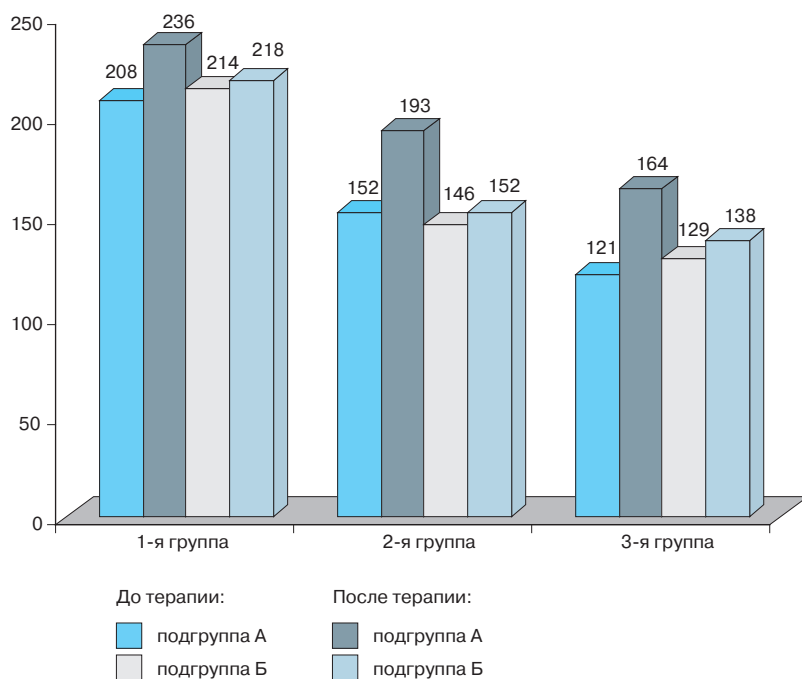


Рис. 4. Состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы (по данным эластазного теста фекалий) до и после терапии больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, мг/г кала

- 2) возраст от 18 до 60 лет;
- 3) согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- 1) тяжелая сопутствующая патология;
- 2) известная гиперчувствительность к панкреатину;
- 3) желчнокаменная болезнь;
- 4) злоупотребление алкоголем;
- 5) прием до исследования других ферментных препаратов;
- 6) отказ от участия в эксперименте.

В исследовании участвовали 104 (57,8%) женщины и 76 (42,2%) мужчин в возрасте от 18 до 60 лет (средний – 43 года). По длительности течения ЯБ больных разделили на три группы:

- в 1-ю вошел 61 пациент с анамнезом ЯБ до 10 лет;
- во 2-ю – 60 больных с анамнезом от 10 до 20 лет;
- в 3-ю – 59 пациентов с анамнезом ЯБ более 20 лет.

Всем больным проводили клиническое и традиционные лабораторные исследования, ЭГДС (при поступлении и на 21-й день от на-

чала терапии), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фракционное хроматическое дуоденальное зондирование – ФХДЗ (после рубцевания язвы), постановку уреазного дыхательного теста (диагностика *H. pylori*-инфекции), полное копрологическое исследование, определение активности панкреатической эластазы-1 иммуноферментным методом.

В клинической картине у больных преобладал *болевой синдром*. Жалобы на боль предъявляли 96,7% пациентов 1-й группы, 98,3% – 2-й и 100,0% – 3-й. Чаще регистрировались поздние боли в эпигастриальной области. Тяжесть ощущали в эпигастрии 31,1% обследованных 1-й группы, 28,3% – 2-й, 37,2% – 3-й. Тошноту отмечали 16,3% больных 1-й группы, 13,3% – 2-й, 22,0% – 3-й. Метеоризм в 1–3-й группах наблюдался соответственно у 27,8, 78,3 и 100,0% пациентов, неустойчивый стул – у 14,7, 46,6 и 84,7%.

По данным ЭГДС, у всех больных имелся язвенный дефект слизистой оболочки ДПК. Наиболее ча-

сто (51,1%) язва локализовалась на малой кривизне луковицы ДПК. Размер язвенного дефекта варьировал от 0,5 до 1,5 см в диаметре.

Признаки хронического вторичного дуоденита (отек, гиперемия, слизь, геморрагии, эрозии) встречались у всех пациентов, выраженный дуоденит – у 50%. Признаки атрофического дуоденита (истонченная и бледная слизистая оболочка, просвечивающая сосудистая сеть) имелись у 13,1% больных 1-й группы, у 31,6% – 2-й, у 40,6% – 3-й (рис. 1).

Рубцовая деформация ДПК обнаружена у 3,2% пациентов 1-й группы, у 8,2% – 2-й и у 16,9% – 3-й (рис. 2).

При УЗИ признаки хронического панкреатита (повышенная эхогенность паренхимы ПЖ, неоднородность ее структуры и нечеткие контуры) выявлены у 46,0% больных 1-й группы, у 81,6% – 2-й и у 100,0% – 3-й (рис. 3).

При копрологическом исследовании признаки нарушения полостного пищеварения обнаружены у 27,8% 1-й группы, у 88,3% – 2-й и у 100,0% – 3-й. По данным эластазного теста фекалий, в 1-й группе изменений уровня активности эластазы-1 не зарегистрировано, а во 2-й и 3-й группах имелись признаки умеренной внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ (рис. 4).

Результаты ФХДЗ показали, что у больных имеются нарушения моторной функции ДПК и сфинктера Одди (рис. 5, 6).

Таким образом, у пациентов с ЯБДПК выявлены нарушения полостного пищеварения, внешнесекреторной функции ПЖ, дискинетические расстройства ДПК и сфинктера Одди. Эти изменения нарастают с увеличением длительности болезни и связаны со степенью выраженности воспалительно-атрофического процесса в слизистой оболочке ДПК.

Для оценки эффективности вида лечения пациенты каждой группы, у которых имелись признаки нарушения полостного пищеварения,



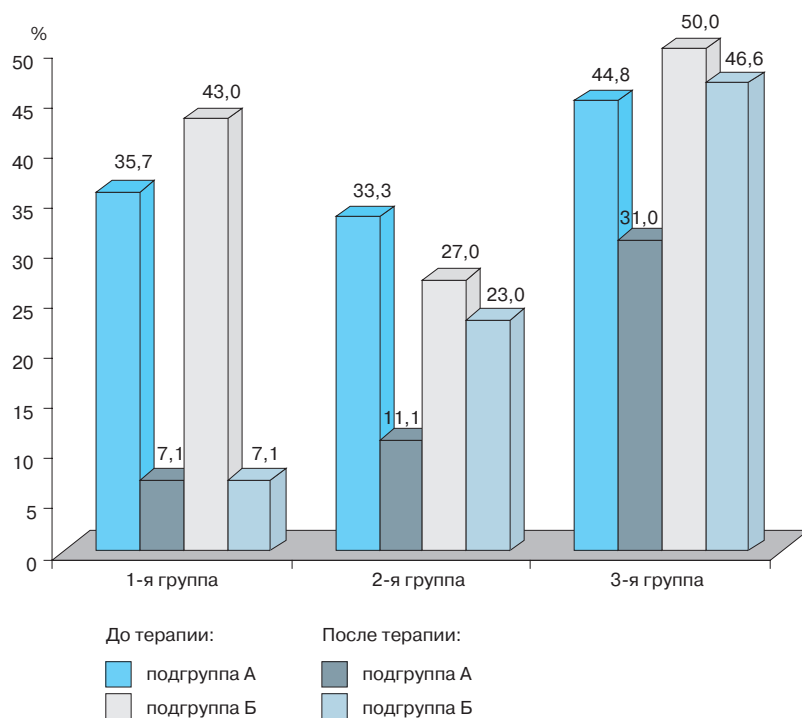


Рис. 5. Частота регистрации функционального дуоденостаза (по данным функционального хроматического дуоденального зондирования) на фоне стандартной терапии и лечения Креоном 10 000 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

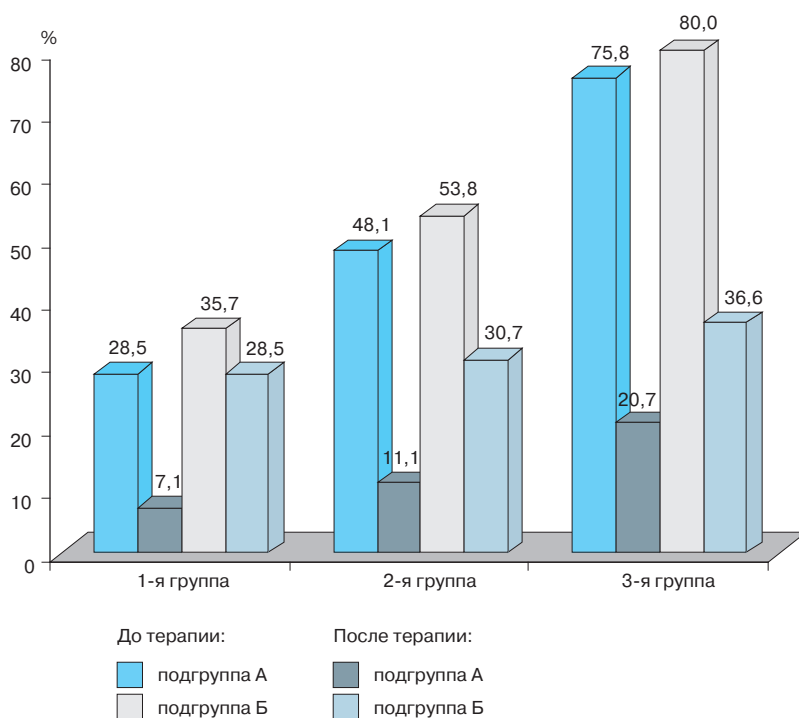


Рис. 6. Частота регистрации дисфункции сфинктера Одди (по данным функционального хроматического дуоденального зондирования) на фоне стандартной терапии и лечения Креоном 10 000 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

были рандомизированы на две подгруппы: 1А ( $n=14$ ) и 1Б ( $n=14$ ), 2А ( $n=27$ ) и 2Б ( $n=26$ ), 3А ( $n=29$ ) и 3Б ( $n=30$ ). Учитывая, что нарушение

пищеварения при заболеваниях ДПК имеют в основном панкреатогенное происхождение, хороший терапевтический эффект дают

препараты, содержащие только *панкреатические ферменты*.

Один из таких препаратов – Креон® 10 000/25 000 (Solvay Pharma, Германия). Он отвечает всем современным требованиям. Это полиферментный препарат нового поколения в виде минимикросфер панкреатина, покрытых кислотоустойчивой кишечнорастворимой оболочкой и заключенных в желатиновую капсулу. В физиологической пропорции он содержит *липазу* (10 000 МЕ), *амилазу* (8000 МЕ) и *общие протеазы* (600 МЕ) [14, 15].

Больным подгрупп А проводили эрадикационную терапию (омепразол – 20 мг 2 раза в день, кларитромицин – 500 мг 2 раза в день, амоксициллин – 1000 мг 2 раза в день) в течение 7 дней и назначали Креон 10 000 в течение 2 мес. Дозу препарата подбирали в соответствии с данными эластазного теста фекалий (более 200 мкг/г – 50 000 МЕ липазы в сутки, 100–199 мкг/г – 100 000 МЕ липазы в сутки). Больным подгрупп Б (контрольные) проводили только эрадикационную терапию.

Эффективность лечения оценивали по следующим показателям:

- 1) динамика клинических данных (болевой и диспепсический синдромы);
- 2) состояние слизистой оболочки ДПК;
- 3) динамика нормализации моторной функции ДПК и сфинктера Одди (по данным ФХЗД);
- 4) состояние внешнесекреторной функции ПЖ (активность эластазы-1 фекалий);
- 5) нормализация или улучшение полного пищеварения (по данным копрограммы).

На фоне терапии болевой синдром купировался на 4–6-й день терапии у всех пациентов. Симптомы желудочной диспепсии исчезали на 6–7-й день лечения. При анализе динамики метеоризма и неустойчивости стула в подгруппах выявлены существенные различия. В 1А подгруппе метеоризм оставался у 14,6% больных (42,6% –

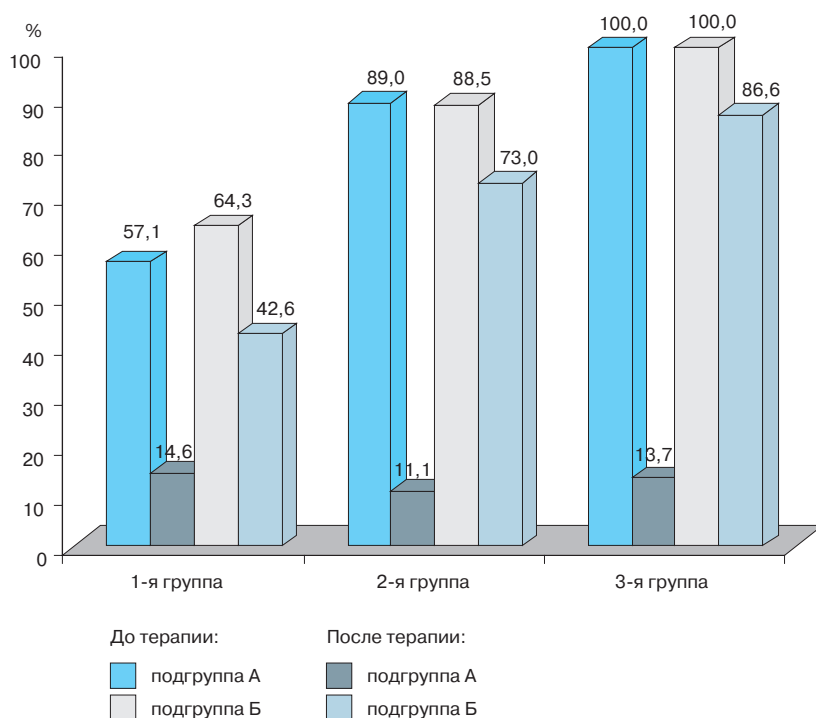


Рис. 7. Частота регистрации симптома метеоризма при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне стандартной терапии и лечения Креоном 10 000

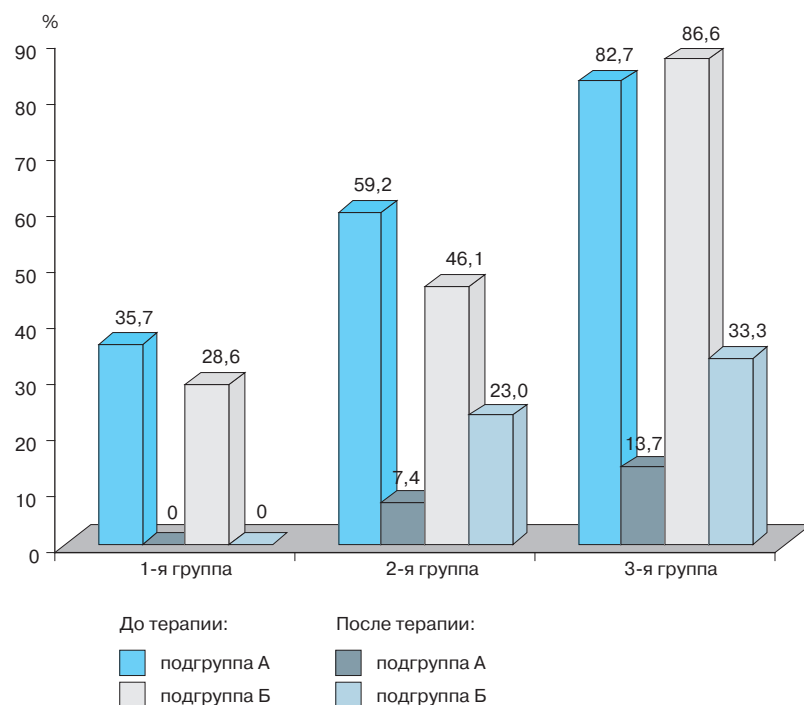


Рис. 8. Частота нормализации стула на фоне стандартной терапии и лечения Креоном 10 000 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

в 1Б). Во 2-й группе после лечения на метеоризм жаловались 11,1% пациентов подгруппы 2А и 73,0% – 2Б. В 3-й группе этот симптом сохранился у 13,7% пациентов 3А подгруппы и у 86,6% – 3Б (рис. 7).

В 1-й группе неустойчивый стул регистрировался в 35,7% случаев в подгруппе А и в 28,6% – в подгруппе Б. Стул полностью нормализовался после курса терапии (рис. 8). Во 2А подгруппе к концу лече-

ния Креоном неустойчивый стул оставался лишь у 7,4% больных (23,0% – в подгруппе 2Б). В 3А подгруппе эти нарушения имелись у 13,7% (33,3% – в подгруппе 3Б).

По данным ЭГДС, к контрольному сроку (21-й день от начала терапии) у всех больных отмечены рубцевание язвенного дефекта и уменьшение выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке ДПК. Умеренно выраженный дуоденит сохранился только у 20% обследованных, в основном у больных 2-й и 3-й групп. Эрадикация *H. pylori* составила 90,1% в 1-й группе, 93,3% – во 2-й и 88,1% – в 3-й. При контрольном УЗИ существенных изменений в структуре паренхимы ПЖ не выявлено.

К концу курса терапии копрологические показатели нормализовались у всех пациентов 1А подгруппы (рис. 9). Во 2А подгруппе нарушение пищеварения сохранилось у 42,8% пациентов. Во 2А и 3А подгруппах после лечения изменения в копрограмме обнаруживались у 22,2 и 24,1% обследованных соответственно (69,2 и 90,0% – в подгруппах 2Б и 3Б).

На фоне терапии Креоном прослеживалась тенденция к повышению уровня активности эластазы-1. В подгруппах 2А и 3А отмечен ее достоверный рост ( $p < 0,05$ ), хотя нормальное значение 200 мкг/г достигнуто не было. У пациентов, не получавших Креон (2Б и 3Б подгруппы), достоверной динамики данного показателя не выявлено (рис. 4).

На фоне терапии наибольшая динамика показателей моторной функции ДПК и сфинктера Одди наблюдалась у пациентов, принимавших Креон (рис. 5). Так, в подгруппах 2А и 3А дуоденостаз к концу лечения сохранялся у 11,1 и 31,0% больных соответственно (23,0 и 46,6% – в подгруппах 2Б и 3Б).

По данным ФХДЗ (рис. 6) спазм сфинктера Одди оставался у 7,1% больных в 1А подгруппе (28,5% – в 1Б), у 11,0% – в подгруппе 2А (30,7% – в 2Б) и у 20,7% в подгруппе 3А (36,6% – в 3Б).

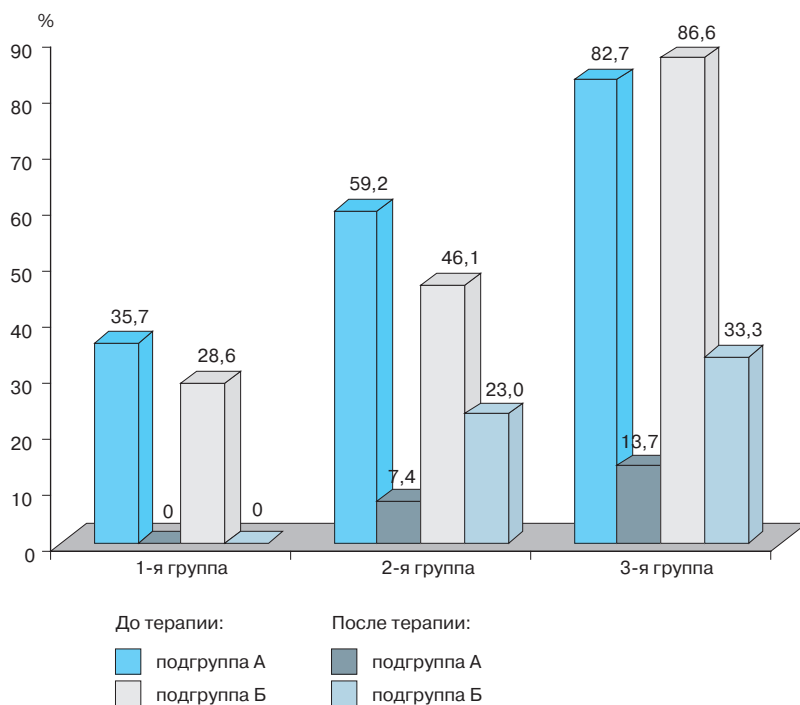


Рис. 9. Частота регистрации копрологических нарушений на фоне стандартной терапии и лечения Креоном 10 000 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Приведенные данные показывают высокую эффективность ферментных препаратов в коррекции синдрома мальдигестии у больных ЯБ. У пациентов, получавших Креон, быстрее и эффективнее купируются симптомы диспепсии и нарушенного пищеварения (по данным копрограммы, эластазного теста фекалий), а также моторной функ-

ции ДПК и сфинктера Одди). В целом это свидетельствует об улучшении процессов полостного пищеварения.

У части пациентов с длительным анамнезом ЯБ (у 22% – в 2А и у 24% – в 3А подгруппах) сохранялись признаки мальдигестии, что требует продления ферментной терапии. Напротив, у пациентов кон-

трольных подгрупп, несмотря на успешную эрадикационную терапию, часто сохранялись признаки синдрома нарушенного пищеварения. Они оказались более выраженными у пациентов с длительным язвенным анамнезом, явным атрофическим дуоденитом и сопутствующим хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

## Выводы

1. У больных ЯБДПК при длительном ее течении, нередко сопровождающимся хроническим вторичным атрофическим дуоденитом и изменениями в ПЖ по типу хронического панкреатита, часто имеются признаки синдрома мальдигестии.

2. У данной категории пациентов постепенно снижается внешнесекреторная функция ПЖ, что проявляется изменениями клинико-лабораторных показателей.

3. Традиционная эрадикационная терапия больных ЯБДПК не приводит к коррекции синдрома мальдигестии.

4. Включение препарата «Креон 10 000» в схему терапии ЯБ после 2-месячного курса лечения нормализует полостное пищеварение у 76–78% пациентов с длительным анамнезом болезни.

## Список литературы

- Ахмедов В.А., Жуков Н.А. Повышение базального давления сфинктера Одди – причина развития панкреатохоледохопузырного и билиарно-панкреатического рефлюксов // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2000. – № 4. – С. 59–63.
- Буклис Э.Р. Патологические основы болезней поджелудочной железы и секреция желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 4. – С. 60–64.
- Гребенев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника. – М.: Медицина, 1994. – 400 с.
- Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.
- Еремина Е.Ю., Герасименко И.В. Влияние противоязвенной терапии на состояние кишечного мембранного пищеварения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., ко-

лопроктол. – 2003. – Т. 13, № 5, прил. 21. – С. 52.

6. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. – М.: Трида-Х, 1999. – 255 с.

7. Комаров Ф.И., Галкин В.А., Иванов А.И., Максимов В.А. Сочетанные заболевания органов дуоденохоледохопанкреатической зоны. – М.: Медицина, 1983. – 256 с.

8. Кумар С. Особенности течения хронического панкреатита, сочетанного с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 1999.

9. Кучерявый Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и заболевания поджелудочной железы // Клин. фармакол. тер. – 2004. – № 1. – С. 40–43.

10. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 2005. – 504 с.

11. Маев И.В., Самсонов А.А. Болезни двенадцатиперстной кишки. – М.: МЕД-пресс-информ, 2005. – 511 с.

12. Маев И.В., Самсонов А.А., Салова Л.М. и др. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 96 с.

13. Симаненков В.И., Кнорринг Г.Ю. Возвращаясь к проблеме хронического панкреатита // Клин. мед. – 2001. – Т. 82, № 10. – С. 54–59.

14. Greenberger N.J. Enzymatic therapy in patients with chronic pancreatitis // Gastroenterol. Clin. North Amer. – 1999. – Vol. 28. – P. 687–693.

15. Layer P., Keller J., Lankisch P. Pancreatic enzyme replacement therapy // Cur. Gastroenterol. Rep. – 2001. – Vol. 3. – P. 101–108.

УДК (616.36-06:616.329/342)-06:616.341-008.6

# Клиническое значение дефицита витамина А как фактора мальнутриции при хронических диффузных заболеваниях печени с эзофагогастродуоденальной патологией

В.П. Калачик, Ю.Х. Мараховский

(Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск)

Дефицит жирорастворимых витаминов, в частности витамина А, имеет существенное значение в усугублении трофических расстройств при *хронических диффузных заболеваниях печени* (ХДЗП). При ХДЗП, преимущественно алкогольной этиологии, регистрируется дефицит витамина А. Выраженные изменения отмечаются уже на стадии хронического гепатита. Определение уровня витамина А в сыворотке крови, возможно, станет критерием оценки неблагоприятного прогноза течения алкогольной болезни печени. Выявлена ассоциация синдрома мальнутриции (дефицит витамина А, клинические признаки дефицита витаминов, гипоальбуминемия) с эзофагогастродуоденальной патологией (гастропатии с эрозивно-язвенными поражениями и без них) у больных хроническими гепатитами и циррозом печени.

**Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, витамин А, мальнутриция.

## Clinical value of vitamin A deficiency as a factor of malnutrition in chronic diffuse liver diseases combined to esophagogastroduodenal pathology

V.P. Kalachik, Yu.Kh. Marakhovsky

Deficiency of fat-soluble vitamins, in particular vitamin A, has essential value in aggravation of nutritional disorders in chronic diffuse liver diseases (CDLD). At CDLD, mainly of alcoholic etiology, deficiency of vitamin A is recorded. Severe disorders are diagnosed at the stage of chronic hepatitis already. Assessment of vitamin A level in blood serum, probably, becomes criterion of unfavorable prognosis of alcoholic liver disease. The association of malnutrition syndrome (deficiency of vitamin A, clinical signs of deficiency of vitamins, hypoalbuminemia) with esophagogastroduodenal pathology (gastropathies with or without erosions and ulcers) in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis is revealed.

**Key words:** chronic diffuse liver diseases, vitamin A, malnutrition.

### Введение



а начальных этапах формирования фиброза печени избыточная активация звёздчатых клеток (клеток Ито) сопровождается потерей микрогранул витамина А и ре-

тиноидов, которые переходят в экстрацеллюлярное пространство. Потенциальный эффект этих реакций зависит от метаболизма ретиноевой кислоты. Её роль в исследованиях *in vivo* не уточнена, как и сведения о том, влияет ли дефицит

витамина А на активацию звёздчатых клеток, может ли он изменять каскад активации последующего фиброгенеза.

В гепатоцитах хиломикроны расщепляются с высвобождением *ретинолпальмитата*, *ретинола*,

Таблица 1. Факторы, влияющие на формирование оксидативного стресса при алкогольных поражениях печени

Источники реактивных форм кислорода	Дефицит антиоксидантов
CYP2E1 Альдегидоксидаза Ксантинооксидаза Митохондрии	GSH-белок Селен Витамины А, С, Е Ко-энзим Q

ретиноля и образующейся из него ретиноевой кислоты. Ретинол связывается со специфическим белком, поступает в кровь, соединяется с альбуминами и транспортируется к различным органам. Распределение его в организме неравномерно: наибольшее количество находится в печени, меньшее – в сетчатке, почках, сердце, жировых депо, лёгких и других органах.

Преимущественная форма депонирования – ретинолпальмитат. Ретинол, ретиноль и ретиноевая кислота выделяются гепатоцитами в составе желчи [4, 5].

Особое значение отводится витамину А в реакциях оксидативного стресса при алкогольных и неалкогольных жировых поражениях печени. Благодаря своей липофильности ретинол встраивается в липидную фазу мембран, модифицирующе действует на мембранные липиды, контролирует скорость цепных реакций в липидной фазе и поддерживает антиокислительный потенциал гепатоцитов на постоянном уровне. Алкоголь является мощным окислителем, и дефицит витамина А при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП) алкогольной этиологии может действовать как дополнительный фактор ее повреждения (табл. 1) [4, 5].

### Актуальность проблемы

Актуальной клинической проблемой для больных с ХДЗП является развитие недостаточности нутриентов, связанное с нарушением метаболизма основных питательных веществ (белков, жиров и углеводов). Снижение синтеза плазменных белков приводит к

уменьшению уровня циркулирующих протеинов. Клинически это проявляется периферическими отёками, асцитом и мышечной атрофией.

При белковой недостаточности снижается продукция гормонов и ферментов поджелудочной железы. Панкреатическая мальдигестия, дефицит желчных кислот и снижение синтеза энтерокиназ обуславливают нарушение всасывания и развитие синдрома мальабсорбции. Наиболее ранняя и тяжёлая трофологическая недостаточность наблюдается у пациентов с алкогольным циррозом печени (ЦП).

Синтез ферментов поджелудочной железы снижается из-за гипопроteinемии, обусловленной заболеванием печени. Кроме того, у больных алкогольным ЦП часто имеется хронический алкогольный панкреатит, приводящий к внешне-секреторной недостаточности функции поджелудочной железы.

При алкогольной болезни печени может развиваться недостаточность содержания большинства витаминов группы В (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, фолаты, ниацин, пантотеновая кислота, биотин), витаминов А и С. Наблюдается также дефицит микроэлементов – цинка, селена и магния. Панкреатическая мальдигестия ведёт к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов А, Е, К и D, что способствует нарастанию трофологических расстройств [1–3, 6–8, 11, 12].

Витамин А, или ретинол, активно участвует в обменных процессах. Он стимулирует окислительно-восстановительные реакции, синтез пу-

риновых и пиримидиновых оснований, создает условия для синтеза АТФ. Ретинол всасывается в желудочно-кишечном тракте после эмульгирования желчными кислотами. При недостаточной экскреции желчных кислот витамин А не всасывается, поэтому холестаз, ассоциированный с ХДЗП, осложняется недостаточностью ретинола.

Поступивший в микроворсинки кишечника ретинол подвергается эстерификации. Образовавшийся ретинолпальмитат присоединяется к специфическим липопротеидам, проникает в лимфатические пути и в составе хиломикроннов поступает в печень, где захватывается звёздчатыми ретикулоэндотелиоцитами, а затем и гепатоцитами.

Таким образом, дефицит жирорастворимых витаминов, в частности витамина А, играет значительную роль в усугублении трофических расстройств у больных ХДЗП [1–3, 6–8, 11, 12].

### Цель исследования:

- 1) проводили клиническую и лабораторную оценку содержания витамина А как показателя мальнутриции при ХДЗП;
- 2) определяли взаимосвязи клинического и лабораторного дефицита витамина А с гастропатией у больных ХДЗП.

### Материал и методы исследования

#### Критерии включения:

- пациенты с ХДЗП и сопутствующей гастродуоденальной патологией: (n=123) – опытная группа; из них 35 (28,5%) – с хроническими гепатитами (ХГ), 88 (71,5%) – с ЦП во время эпизодов стационарного лечения;
- группа сравнения (n=47) – с поражением эзофагогастродуоденальной зоны без ХДЗП.

**Критерии исключения:** пациенты с ХДЗП без сопутствующей эзофагогастродуоденальной патологии.

Забор крови для определения в ней содержания витамина А вы-

Таблица 2. Этиологическая структура ХДЗП в опытной группе, n=123

Этиология	Частота	
	Абс. число	% (p±m <sub>p</sub> )
Алкогольная	67	54,5±4,5
Аутоиммунная	6	4,9±1,9
Вирусная	15	12,2±3,0
Криптогенная	29	23,6±2,8
Лекарственная	2	1,6±1,1
Смешанная	4	3,3±1,6

полняли в первой половине дня: 2 мл крови (до 1 см<sup>3</sup> сыворотки) с последующим центрифугированием в течение 10 мин при 1500 оборотах. Снятую сыворотку хранили в пробирках в морозильной камере до 3 мес.

Витамин А определяли по методу Р.Ч. Черняускене, З.З. Вряшкявичине и П.С. Грибаускаса в Центральной научно-исследовательской лаборатории БелМАПО на спектрофотометре «Hitaci» при длине волны возбуждения 335 нм и флуоресценции 460 нм. Концентрацию витаминов в сыворотке определяли по формуле:

$$C_{\text{обр.}} = \Phi_{\text{обр.}} / \Phi_{\text{ст.}} \cdot C_{\text{ст.}}$$

где  $\Phi_{\text{обр.}}$  и  $\Phi_{\text{ст.}}$  – интенсивность флуоресценции образца сыворотки и стандарта после вычитания значения флуоресценции контрольного образца,  $C_{\text{ст.}}$  – концентрация вещества в рабочем стандартном растворе.

Норма витамина А для данного метода – 2,520±0,027 мкмоль/л (при p < 0,05).

Клинические признаки дефицита витаминов определяли согласно экспертным данным ВОЗ по основным ориентирам нарушения питания [6, 9, 10, 13]. Учитывали фолликулярный гиперкератоз, сухость кожи и конъюнктивы, кератомалацию и ангулярный стоматит как наиболее

простой и доступный метод диагностики [6, 9, 10, 13].

### Результаты исследования и их обсуждение

Этиологическая структура ХДЗП в исследуемой группе представлена в табл. 2.

HBsAg обнаружен у 2 больных, anti-HCV – у 17. В опытной группе преобладала алкогольная, вирусная и криптогенная этиология болезней печени. Для последующего анализа опытную группу – больных с ХДЗП – разделили на две подгруппы: с ХГ (n=35) и с ЦП (n=88).

Степень активности ХГ оценивали по уровню повышения активности аминотрансфераз (АлАТ) сыворотки крови: *лёгкая степень* – повышение активности АлАТ менее чем в 3 раза, или менее 200 ед./л, *умеренная* – повышение в 3–10 раз, или от 100 до 400 ед./л, *высокая* – резкое повышение – более чем в 10 раз, или более 400 ед./л. У 28,6±7,6% больных отмечалась лёгкая степень активности ХГ, у 28,6±7,6% – средняя, у 42,9±8,4% – высокая. Степень тяжести течения ЦП оценивали по шкале *Child–Pugh* (табл. 3).

Преобладали пациенты с тяжёлым и среднетяжёлым течением ЦП (стадии В и С по *Child–Pugh*).

Клинические признаки дефицита витаминов регистрировались у 74,0±4,0% пациентов с ХДЗП, у 65,7±8,0% – с ХГ и у 77,3±4,5% – с ЦП. Ангулярный стоматит наблюдался у 20,0±6,8% больных ХГ, изменения кожи, волос и ногтей – у 17,14%. *Индекс массы тела* (ИМП) у больных ХГ составил 23,7 (СІ 95% = 22,4–25,0). Жалобы на понижение массы тела предъявляли 37,1±8,2% больных ХГ. Снизилась масса тела на 1–2 кг у 17,1±6,4% больных, у 11,4±5,4% – на 3–5 кг, у 2,9±2,8% – на 6–9 кг, у 5,7±3,9% – на 10 кг и более; 62,9±8,2% больных ХГ не отмечали каких-либо изменений массы тела.

У 40,9±5,2% ЦП наблюдались изменения кожи, волос и ногтей (сухость, кератомалация), у 14,8±3,8% – слизистой оболочки полости рта (ангулярный стоматит, хейлит, атрофический глоссит), у 15,9±3,9% – сочетанные изменения (кожа + волосы + ногти + хейлит) и у 5,7±2,5% – сочетанные изменения (кожа + волосы + ногти + хейлит), сопряжённые с болями в костях.

В пользу синдрома нарушения питания свидетельствовали данные об изменении массы тела больных ЦП. В основном жалобы были связаны со снижением массы тела: 42,1±5,3% больных похудели на 1–2 кг, 14,8±3,8% – на 3–5 кг, 21,6±3,4% – на 6–9 кг, 11,4±3,4% – на 10 кг и более, 10,2±3,2% указали на повышение массы тела. При этом ИМТ оставался в пределах нормальных значений: 24,93 СІ 95% = 23,72–26,15. В данном случае он не отражал адекватного состояния нутритивного статуса больных ЦП в связи с сопутствующим отёчно-асцитическим синдромом.

Средний уровень витамина А у больных ХДЗП составил 0,54 (СІ 95% = 0,47–0,61) мкмоль/л (табл. 4).

Достоверных различий уровня витамина А у больных ЦП и ХГ не обнаружено. Возможно, что это указывает на изменения статуса питания пациентов с ХДЗП, начинавшие уже на этапе ХГ (t = 0,93, p = 0,35). Обнаружено достовер-

Таблица 3. Частота степени тяжести течения ЦП по Child–Pugh, n=88

Класс	Абс. число	% (СІ 95%)
А	22	25,0 (16,4–35,9)
В	36	40,9 (30,5–51,9)
С	30	34,1 (23,3–43,8)

Таблица 4. Содержание витамина А в сыворотке крови больных ХДЗП, мкмоль/л

ХДЗП	<i>n</i>	<i>Mean</i>	CI – 95%	CI + 95%	<i>Min</i>	<i>Max</i>	P25	P75	<i>Std dev</i>	<i>Std err</i>
ЦП	78	0,51	0,44	0,59	0,03	1,60	0,27	0,70	0,34	0,04
ХГ	33	0,59	0,43	0,75	0,006	2,01	0,44	0,08	0,44	0,80
Всего ...	111	0,54	0,47	0,61	0,006	2,01	0,28	0,69	0,38	0,05

**Примечание:** норма содержания в сыворотке крови витамина А – 2,520±0,027 мкмоль/л.

ное различие частоты клинических признаков дефицита витаминов у больных ХГ и ЦП.

Клинические признаки дефицита витаминов у больных ЦП оказались более выраженными и встречались чаще (Chi-Square = 54,15, df = 34,  $p < 0,02$ ). Различий по ИМТ у больных ХГ и ЦП не обнаружено. Эти обстоятельства свидетельствуют о том, что ИМТ не может объективно отражать состояние статуса питания при ХДЗП ( $t = 1,16$ ,  $p = 0,24$ ).

Нами проведён также анализ взаимосвязи синдрома мальнутриции с наличием и клиническими особенностями гастропатии при ХДЗП. У всех больных ХГ имела гастропатия различной степени выраженности с эрозивно-язвенными поражениями (ЭЯП) или без них. По данным корреляционного анализа, факторами, ассоциированными с развитием гастропатии у больных ХГ, были алкогольная этиология заболевания печени ( $r_s = 0,38$ ,  $p = 0,03$ ) и гипоальбуминемия ( $r_s = 0,47$ ,  $p = 0,02$ ).

По данным кластерного анализа, отмечалась близкая взаимосвязь гастропатии с клиническими признаками дефицита витаминов (*euclidean distances* = 1), низким уровнем витамина А в сыворотке крови (ED = 1), повышением уровня антиглиадиновых антител классов AGIgA (ED = 2) и AGIgG (ED = 2), анемией (ED = 1), лихорадкой (ED = 2) и со снижением массы тела (ED = 3).

Кроме того, подгруппа больных ХГ с гастропатией характеризовалась отягощённым лекарственным

анамнезом (ED = 5), высокой частотой сопутствующей патологии – кардиологической (ED = 2) и эндокринологической (ED = 2). ЭЯП наблюдались у 48,6±8,4% больных ХГ. Факторами, ассоциированными с ЭЯП, были лихорадка, повышение СОЭ ( $t = 3,01$ ,  $p = 0,004$ ), анемия (ED = 2), низкий уровень витамина А (ED = 2). У больных с ЭЯП чаще встречалась сопутствующая патология: эндокринная, сердечно-сосудистая, почечная, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, невоспалительные заболевания кишечника.

У 62,5±5,2% больных ЦП диагностирована портально-гипертензионная гастропатия: у 39,8% ( $n=35$ ) – лёгкой степени, у 22,7% ( $n=20$ ) – тяжёлой. Клиническими особенностями подгруппы пациентов с портальной гипертензионной гастропатией явились различные проявления отёчно-асцитического синдрома (ED = 1), геморрагический синдром (ED = 1), синдром мальнутриции (дефицит витамина А, ED = 1), клинические признаки дефицита витаминов (ED = 2), гипоальбуминемия (ED = 28) в сочетании с алкогольной этиологией поражения печени (ED = 3). В данной подгруппе наблюдалась сложная взаимосвязь с маркерами глютенной энтеропатии ( $t_r = 3,00$ ,  $p = 0,002$ ).

ЭЯП слизистой оболочки желудка, выявленные у 25% больных, по частоте соответствует литературным данным. Подгруппа с ЭЯП характеризовалась холестазом (ED = 3), ассоциацией с патологией

кишечника, в частности с невоспалительными заболеваниями (ED = 2), отягощённым лекарственным анамнезом (ED=2), мальнутрицией – дефицитом витамина А (ED=2), клиническими признаками дефицита витаминов ED=2). При этом наличие *Helicobacter pylori*, по данным статистического анализа, не имело решающего значения для развития ЭЯП при ХДЗП.

### Выводы

1. ИМТ не является показателем, объективно отражающим статус питания у больных ХДЗП.
2. Лабораторная и клиническая оценка дефицита витамина А является дополнительным значимым параметром, который может быть рекомендован для оценки статуса питания при ХДЗП.
3. При ХДЗП, преимущественно алкогольной этиологии, регистрируется дефицит витамина А. Выраженные изменения отмечаются на стадии ХГ.
4. Лабораторное определение содержания в сыворотке крови витамина А, возможно, может служить критерием оценки неблагоприятного прогноза течения ХДЗП алкогольной этиологии.
5. Отмечается ассоциация синдрома мальнутриции (дефицит витамина А, клинические признаки дефицита витаминов, гипоальбуминемия) с эзофагогастродуоденальной патологией (гастропатии с ЭЯП и без них) у больных ХГ и ЦП.

## Список литературы

1. Лечение цирроза печени: Методические рекомендации / Сост. В.Т. Ивашкин. – М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2003. – 48 с.
2. Нутритивная поддержка в многопрофильном стационаре: Учебно-методическое пособие / И.Н. Лейдерман, Ф.С. Галеев, Е.М. Кон, А.К. Ровина. – М., 2002. – 32 с.
3. *Blendis L.M.* Nutritional management of patients with chronic liver disease // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 3, № 1. – P. 91–108.
4. *Cabre E., Rodrigues-Iglesias P., Caballeria J.* et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32, № 1. – P. 36–42.
5. *Friedman S.L.* Liver fibrosis – from bench to bedside // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38. – P. S38–S53.
6. Italian multicenter cooperative project on nutrition in liver cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis // *J. Hepatol.* – 1994. – Vol. 21, № 3. – P. 317–325.
7. *Marsano L., Mc Clain C.J.* Nutrition and alcoholic liver disease // *J. Parent. Enteral. Nutr.* – 1991. – Vol. 15, № 3. – P. 337–344.
8. *Merli M., Nicolini G., Angeloni S.* et al. Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery // *Nutrition.* – 2002. – Vol. 18, № 11–12. – P. 978–986.
9. *Plauth M., Merli M., Kondrup J.* et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation // *Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 16, № 7. – P. 43–55.
10. *Plauth M., Schutz E.T.* Cachexia in liver cirrhosis // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 85, № 1. – P. 83–87.
11. *Roong-Pisuthipong C., Sobhoslidsuk A., Nantiruj K.* et al. Nutrition assessment in various stages of liver cirrhosis // *Nutrition.* – 2001. – Vol. 17, № 9. – P. 761–765.
12. *Stickel F., Hoehn B., Schuppan D.* et al. Nutritional therapy in alcoholic liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 18, № 4. – P. 357–363.
13. Use and interpretation of antropometric indicators of nutritional status // *Bull. WHO.* – 1986. – Vol. 64. – P. 929–941.



УДК 616.33/.34-005.1-084

# Принципы медикаментозной профилактики желудочно-кишечных кровотечений у хирургических больных

Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, С.А. Копейкин, М.В. Мильченко, В.В. Сафечук

(Омская областная клиническая больница, г. Омск)

Частота гастродуоденальных кровотечений в различных группах хирургических больных составляет 0,4%–6,6%, при этом летальность от них варьирует от 25% до 80%. Кислотосупрессивная терапия позволяет значительно снизить частоту первичных и рецидивирующих кровотечений, объем гемотрансфузий и сократить сроки госпитализации. В зависимости от тяжести состояния пациента и поставленной цели (профилактика первичного кровотечения, профилактика рецидива, лечение активного кровотечения) ингибиторы протонной помпы назначаются per os либо внутривенно. В статье приведены оптимальные схемы применения омепразола в зависимости от клинической ситуации.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечные кровотечения, омепразол, профилактика, лечение.

## Principles of pharmaceutical prophylaxis of gastro-intestinal bleedings in surgical patients

Ye.A.Sorokina, N.A.Morova, V.N.Tsekhanovich, S.A.Kopeykin, M.V.Mil'chenko, V.V.Safechuk

Frequency of gastroduodenal bleedings in various groups of surgical patients ranges 0,4%-6,6 %, and bleeding-related mortality varies from 25 % to 80 %. Acid-suppressive therapy allows to decrease considerably frequency of primary and relapsing bleedings, volume of hemotransfusions and to reduce length of hospital stay. In relation to severity of patient state and goal of treatment (prophylaxis of primary bleeding, prophylaxis of relapse, treatment of active bleeding) proton pump inhibitors were prescribed per os or intravenously. Article presents optimum modes of omeprazole application in relation to clinical situation.

**Key words:** gastro-intestinal bleedings, omeprazole, prophylaxis, treatment.

**П**рактический интерес врачей различных специальностей к проблеме *желудочно-кишечных кровотечений* (ЖКК) у пациентов в послеоперационный период имеет простое объяснение: летальность при них варьирует от 25 [32] до 40–80% [30]. В дискуссии по этому вопросу обычно выдвигается основной контраргумент: оправдана ли профилактика гастродуоденальных кровотечений, если их частота составляет 0,4–6,6% в различных группах хирургических больных [34, 47]?

Утвердительный ответ на этот вопрос может быть дан при следующих условиях:

1) мероприятия должны быть эффективными, то есть согласно постулатам *доказательной медицины*, у пациентов должна снижаться частота названного осложнения и летальность от него; соблюдение данного условия реализует основной принцип гуманизма – спасение жизни человека;

2) профилактика должна проводиться тогда, когда наиболее вероятно возникают гастродуоденальные кровотечения; это оправданно

с позиций *фармакоэкономики* и предполагает выделение групп риска осложнения.

По нашим данным, у 559 пациентов, оперированных в отделении сердечной хирургии Государственного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» с января 2003 по декабрь 2005 г., частота ЖКК и перфоративных язв в послеоперационный период составила  $4,1 \pm 0,8\%$ , а летальность –  $26,1 \pm 1,9\%$  (в  $17,4 \pm 1,6\%$  случаев летальный исход наступил от тромбоза протезов клапанов сердца ввиду

необходимости отмены антикоагулянтной терапии при гастродуоденальном кровотечении). Летальность от ЖКК пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, составила 1,07%.

Актуальность обсуждаемого вопроса состоит также в том, что частота гастроинтестинальных кровотечений и перфораций после операций продолжает расти, что связывают с увеличением возраста и степени тяжести основного заболевания у пациентов, которым выполняется оперативное вмешательство, а также с расширением спектра патологии, которая еще совсем недавно считалась неоперабельной [11].

В некоторых публикациях для описания названных поражений используют термин «острые эрозии и язвы», акцентируя внимание на возникновении их исключительно в послеоперационный период [4]. Тем не менее большинство исследователей объединяет поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, развивающиеся после операций на сердце или при других критических состояниях, – кровоизлияния, эрозии, язвы – понятием «стрессовые изъязвления, или поражения» [1]. Это отражает специфику патогенеза и важное значение операционного (или иного) стресса в развитии повреждения. В обоих случаях не учитывается влияние других факторов, действовавших до операции, в частности *Helicobacter pylori*, прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), антикоагулянтов и сопутствующие болезни). Эрозии и язвы, возникающие в послеоперационный период, обычно рассматриваются вместе исходя из того, что они имеют сходный механизм формирования и определяют риск серьезного осложнения – гастродуоденального кровотечения.

В Международной классификации болезней, травм и причин смерти Десятого пересмотра (МКБ-10) острые эрозии и язвы также объединены ввиду общности их патогенетических механизмов.

Различия между ними определяют в основном степень повреждения слизистой оболочки. Это обусловило появление еще одного термина для их описания – «стресс-зависимое поражение слизистой оболочки» (*stress related mucosal damage – SRMD*), которое включает состояния от поверхностных повреждений до стрессовых язв (фокальные глубокие поражения слизистой оболочки) [40].

Имеются также проблемы систематизации острых повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Существующая классификация [6] включает четыре группы этих состояний в зависимости от патогенеза:

- 1) психоземotionalно-стрессовые;
- 2) первично-трофические (в том числе ишемические),
- 3) дистресс-изъязвления, в том числе послеоперационные;
- 4) химические.

Оказывается, что у пациентов, перенесших операцию, изъязвления слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) можно отнести к первым трем пунктам классификации. Если к этому добавить факторы, вызывающие повреждение в дооперационный период (*H. pylori*, НПВП, нарушения микроциркуляции, психический стресс), то проблема патогенеза становится еще более многогранной, поскольку критические состояния могут не только обуславливать развитие острых стрессовых язв, но и способствовать обострению ранее существовавшей язвенной болезни.

Формирование эрозий и язв гастродуоденальной зоны подчиняется следующим трем основным правилам [20].

1. Слизистая оболочка желудка при отсутствии влияния гипоксии устойчива к низким значениям pH (менее 4,0). Ее повреждение, за исключением симптоматических язв при различных заболеваниях, может вызвать исключительно внешняя агрессия: *H. pylori*, прием НПВС, химический ожог.

2. Ишемизированная слизистая оболочка гастродуоденальной зоны «переваривается» желудочным соком при внутрижелудочном pH  $\leq 4,0$ . Каких-либо дополнительных условий для этого процесса не требуется.

3. В случае язвы, осложненной кровотечением, для кислотного «переваривания» тромба достаточно pH ниже 6,0.

Эти правила, по сути, являются основным патогенетическим обоснованием применения медикаментозной кислотной супрессии с целью профилактики возникновения и рецидива кровотечения.

Возможность влияния *H. pylori* и НПВС, очевидно, должна учитываться при формировании групп риска ЖКК в послеоперационный период [42, 45]. Кроме того, при подготовке к обширным плановым хирургическим вмешательствам следует рассматривать возможность эрадикации *H. pylori* у пациентов, страдающих язвенной болезнью, хроническим гастритом и (или) дуоденитом, с наличием эрозий [26].

Что касается ишемии слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов, находящихся в критических состояниях, то есть в условиях, когда требуется временное замещение жизненно важных функций, то она выявляется у них всегда. Этим объясняется, почему частота развития стресс-зависимого повреждения с формированием эрозий и язв при критических состояниях значительно больше, чем частота гастродуоденальных кровотечений, и составляет 75–100% [19]. То есть у большинства пациентов повреждение является бессимптомным и часто недоагностируемым.

Таким образом, субстрат как потенциальный источник кровотечения имеется практически у всех больных этой группы.

Проведено множество исследований, в которых авторы пытались выявить закономерность: при каких условиях возникает кровотечение? Отмечено, что данное осложнение чаще встречается у по-

жилых пациентов, при других осложнениях операции, серьезной сопутствующей патологии, выраженной недостаточности кровообращения, неотложном характере хирургического вмешательства и др. [28, 31, 38]. Вместе с тем невозможно с вероятностью хотя бы 10% предсказать, что именно у этого пациента, находящегося в критическом состоянии, разовьется ЖКК [47].

Видимо, целесообразно проводить профилактику *всем* больным, у которых с вероятностью 75–100% имеется потенциальный источник этого кровотечения – язвы или эрозии гастродуоденальной зоны. Как отмечает R.G. Martindale [28], «ключ к тому, чтобы снизить летальность от кровотечений у пациентов, находящихся в критических состояниях, – предотвратить стресс-зависимое поражение слизистой оболочки».

Существуют следующие группы пациентов, которым *показана профилактика ЖКК* [1, 3, 35, 41, 43].

1. Пролонгированная *искусственная вентиляция легких* (ИВЛ) в течение 24 ч и более.

2. Искусственное кровообращение.

3. Нейрохирургические (язвы Кушинга) и онкологические операции.

4. Любое хирургическое вмешательство под общей анестезией при одном из следующих состояний:

а) сопутствующее соматическое заболевание с функциональной недостаточностью II степени и более;

б) сахарный диабет;

в) патология свертывающей системы крови;

г) язвенная болезнь вне зависимости от фазы (обострение или ремиссия), эрозии гастродуоденальной зоны;

д) в анамнезе – длительный прием НПВС.

5. Ожоговая болезнь (язвы Курлинга).

6. Политравма.

7. Шок любого генеза.

Для оценки механизмов развития гастродуоденальных изъязвлений в послеоперационный период нами проанализировано влияние следующих *потенциальных факторов риска*: возраст, пол, характер заболевания сердечно-сосудистой системы, степень недостаточности кровообращения, размеры отделов сердца по данным эхокардиографии, длительность ИВЛ, искусственного кровообращения, времени окклюзии аорты, эрозии и (или) язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 2 мес до операции, применение антиагрегантов, антикоагулянтов и НПВС до и после операции, кардиотонических средств в послеоперационный период, сопутствующие соматические болезни с функциональной недостаточностью II степени и более, частота кардиологических осложнений после операции.

Установлено, что у пациентов с гастродуоденальными кровотечениями в послеоперационный период достоверно выше степень недостаточности кровообращения, длительность ИВЛ, искусственного кровообращения и времени окклюзии аорты, частота применения антикоагулянтов, эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки до операции. Влияние других факторов оказалось незначимым.

Риск ЖКК увеличивался у пациентов (по сравнению с таковым у больных, у которых была I степень недостаточности кровообращения) в 3,28 раза, имевших IIА степень, в 7,2 раза – имевших степени IIБ и III. Зависимость между *частотой гастродуоденальных кровотечений и временем ИВЛ* выражалась уравнением  $y = x / (56 + 0,89 \cdot x)$ , а *временем окклюзии аорты* –  $y = x / (2,73 + 0,92 \cdot x)$  соответственно.

По нашему мнению, перечисленные зависимости отражают роль системной гипоксии в патогенезе стресс-зависимого повреждения слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ.

Другим значимым фактором риска, как уже отмечено, являлся язвенный анамнез. У пациентов, у ко-

торых при фиброгастродуоденоскопии до операции выявлялись эрозии и язвы, даже при эпителизации, подтвержденной при контрольном эндоскопическом исследовании, риск кровотечений был выше в 14,9 раза. Эти результаты иллюстрируют, что на этапе подготовки больного к операции важно не только добиться заживления эрозивно-язвенных дефектов, но и при возможности установить и ликвидировать их причину (*H. pylori*, стресс и др.).

Прием НПВС имеет, как оказалось, меньшее значение. Вместе с тем ЖКК возникали у пациентов, которые до операции (за 10 дней и менее) принимали антикоагулянты прямого или непрямого действия. Видимо, следует учитывать не только влияние НПВС на свертывающую систему, но и специфику контингента больных, которым назначали эти препараты. В основном это были пациенты с нестабильной стенокардией напряжения, а также больные, ожидавшие репротезирования клапанов сердца ввиду дисфункции протеза.

Очевидно, что указанные ситуации отличались неблагоприятным клиническим течением сердечно-сосудистого заболевания и высоким риском оперативного вмешательства.

Таким образом, *кислотно-пептический фактор* является разрешающим в формировании деструкции слизистой оболочки ЖКТ. Патологическая физиология стресс-зависимого повреждения слизистой оболочки – комплексная. Нарушения гемодинамики в ранний послеоперационный период зависят от сопутствующих болезней сердца и сосудов и операционных осложнений. Важное значение в развитии стрессовых эрозий и язв имеет также ишемия слизистой оболочки, обусловленная атеросклеротическими изменениями стенок сосудов гастродуоденальной зоны [8].

В регуляции развития стрессовых язв важную роль играет паравентрикулярное ядро гипоталаму-

са. Его стимуляция влияет на количество вырабатываемой слизи, объем желудочного сока, его кислотность и уменьшает кровоток в слизистой оболочке желудка [5]. Этот механизм функционирует практически у всех пациентов, поскольку при критических состояниях возникает не только гипоксия ЖКТ, но и центральной нервной системы. Особое значение он имеет у нейрохирургических больных, определяя формирование язв Кушинга.

Далее в патологический процесс вовлекается действие множества гормональных и нервных механизмов. В результате повышается выработка адренкортикотропина, кортикостероидов и катехоламинов.

Кортикостероиды являются компонентом реакции организма на стресс, ulcerогенно действуют на верхний отдел ЖКТ [14], стимулируют биосинтез гистамина, секрецию пепсина и соляной кислоты. При стрессе в тканях накапливается кортизол [2].

Ульцерогенное влияние катехоламинов в условиях стресса определяется их вазоконстрикторной активностью и ишемией слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [15]. Другой повреждающий механизм – способность адреналина опосредованно увеличивать желудочную кислотную секрецию, стимулировать выработку гастрина, хотя существование рецепторов к катехоламинам на париетальных клетках желудка предполагает возможность их прямого влияния на выработку соляной кислоты [39].

Дофамин, система эндогенных опиатов и оксид азота, наоборот, оказывают защитное действие, ограничивают выброс катехоламинов. У хирургических пациентов системы защиты слизистой оболочки гастродуоденальной зоны оказываются заблокированными ввиду необходимости введения наркотических анальгетиков с целью премедикации, а также в послеоперационный период (промедол, морфин и др.). Они не обладают протективными свойствами (для желуд-

ка и двенадцатиперстной кишки), однако через центральные механизмы подавляют синтез собственных опиатов и дофамина.

Из других механизмов влияния стресса на гастродуоденальную слизистую оболочку посредством изменения регионарного кровотока признана также роль эндогенного эндотелина и ренин-ангиотензиновой системы [17].

Суть еще одного механизма повреждения слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ состоит в том, что вследствие повреждения тканей во время операции активируются клетки воспаления, такие, как макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки и фибробласты, индуцирующие провоспалительные цитокины – *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), и *интерлейкины* (IL-1, IL-6, IL-8).

В результате возникают такие симптомы, как лихорадка, тахикардия и лейкоцитоз, формирующие клиническое состояние, сопровождающееся эндотоксикозом, – синдром системного воспалительного ответа (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) [34].

Избыточная продукция провоспалительных цитокинов вызывает компенсаторную реакцию подавления иммунитета с выделением противовоспалительных цитокинов – синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (*compensatory antiinflammatory response syndrome* – CARS).

Дисбаланс указанных реакций способен повреждать ткани: при преобладании SIRS – через воспаление, при главенстве CARS – через иммуносупрессию.

В конечном итоге основными составляющими стрессового повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки являются нарушения микроциркуляции, перекисное окисление липидов, угнетение антиоксидантной системы и активность протеолитических ферментов. Кислотно-пептическая активность желудочного сока считается разрешающим фактором формирования стрессо-

вого повреждения гастродуоденальной зоны [27].

Итак, после хирургического вмешательства формируется комплекс патологических реакций, мишенью для которых является слизистая оболочка верхнего отдела ЖКТ, которая повреждается, как уже сказано, у более 50% пациентов.

Эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки в послеоперационный период диагностируются лишь в 1–2% случаев, что определяется особенностями клинических проявлений: симптоматика при стрессовых эрозиях и язвах чаще всего атипичная, выражена слабо, проявляется абдоминальным дискомфортом и диспепсией или отсутствует. Нередко первым проявлением поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны является кровотечение или перфорация [31].

Диагностическая сложность обусловлена также тем, что манифестация осложнений может маскироваться послеоперационной анальгезией, отсутствием контакта с пациентом ввиду седации или необходимости пролонгированной ИВЛ. Перечисленные обстоятельства создают трудности диагностики и проблемы выбора тактики лечения, определяют целесообразность проведения профилактических мероприятий у данной категории больных.

Для предотвращения образования язв и эрозий в послеоперационный период у хирургических пациентов в различное время применялись:

- 1) антациды;
- 2) сукральфат;
- 3) H<sub>2</sub>-блокаторы гистамина;
- 4) ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Препараты *первых трех* групп не обеспечивали стабильного круглосуточного контроля внутрижелудочного pH на уровне 4,0 и более [44]. В результате вполне обоснованно высказывалась мысль о целесообразности проведения профилактических мероприятий вообще [18].

H<sub>2</sub>-блокаторы гистамина снижают кислотность желудочного содержимого эффективнее, чем *антациды* и *сукральфат* (вводимые в желудок через назогастральный зонд). Они обладают противопалительным действием, ингибируя активность эластазы нейтрофилов и ИЛ-8 [12]. Однако препараты этой группы имеют существенные недостатки.

Во-первых, они способны увеличивать внутрижелудочный pH более 4,0 в первые сутки применения, но не более 6,0, что не ликвидирует условий для кислотного переваривания тромба.

Во-вторых, кислотосупрессивный эффект нестойкий, со 2-х суток применения снижается эффективность препаратов ввиду развития толерантности. В отдельных случаях pH желудочного содержимого снижается вплоть до исходных значений, что не обеспечивает надежной профилактики образования гастродуоденальных эрозий и язв.

В-третьих, сразу после прекращения введения препарата возникает синдром его отмены с резким снижением pH и формированием в ближайшие дни у многих пациентов острых эрозий и язв, осложненных кровотечением или перфорацией [9].

Кроме того, к недостаткам H<sub>2</sub>-блокаторов гистамина относится их способность увеличивать частоту делирия и нозокомиальных пневмоний в послеоперационный период [44].

Применение ИПП (*лосек*, *омез*) обеспечивает более предсказуемый и устойчивый контроль pH желудка, чем препаратов других групп. К ним не развивается толерантность, не возникает синдром отмены при прекращении их введения или приема. У этих препаратов не выявлено серьезных побочных эффектов. Благодаря их применению для профилактики стрессовых язв в отделениях интенсивной терапии существенно снижается частота гастродуоденальных эрозий и язв, осложненных кровотечением [16].

Обоснованность назначения ИПП с этой целью подтверждается и данными фармакоэкономического анализа [13]. В последнее время отмечается тенденция к более частому назначению ИПП до операции у пациентов групп риска [21], пролонгированного применения их в послеоперационный период, а также перевода больных на прием препаратов внутрь после отключения ИВЛ [29, 37].

В докладе на ежегодной VIII научной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (16–18 мая 2004 г.) М.Б. Ярустовский с соавт. [11] рекомендовали назначение ИПП (*омепразола*) для профилактики ЖКК в отделениях реанимации и интенсивной терапии в течение 24 дней.

Отмечено, что кровотечения в послеоперационный период у пациентов групп риска возникают в сроки с 1-го до 30-го дня после операции, то есть в период пребывания в стационаре, а возможно, и позже [7, 33]. Применение H<sub>2</sub>-блокаторов гистамина коротким курсом парентерально в течение 3–4 дней с внезапной отменой резко увеличивает частоту ЖКК и летальность на 6–7-й день после операции, когда пациент, как правило, переводится из отделения реанимации в профильное отделение.

Что касается ИПП, вводимых парентерально коротким курсом, то прослеживается другая тенденция: частота кровотечений снижается, но сроки их возникновения смещаются к 18–21-му дню послеоперационного периода; пациентов к этому времени уже, как правило, выписывают из хирургического стационара [10]. Это обстоятельство объясняется пролонгированной эффективностью препаратов этой группы.

У больных, которым назначали ИПП внутривенно в течение 3 дней с последующей их отменой, осложнения возникали в среднем на 17-й день, когда пациент обычно уже уходил из хирургического стационара, и быстрое оказание ему ме-

дицинской помощи становилось проблематичным. Этот отсроченный эффект объясняется, видимо, пролонгированным защитным действием ИПП. Описанная ситуация определяет целесообразность пролонгированной защиты слизистой оболочки желудка на срок не менее 3 нед. В этот период в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны наблюдается гипоксия, обусловленная последствиями временного замещения жизненно важных функций, стресса и влиянием собственно сердечно-сосудистого заболевания.

С учетом представленных аргументов наиболее целесообразной следует признать следующую схему профилактики ЖКК у групп риска в хирургии.

За сутки до операции назначается *омепразол* (*омез*) по 20 мг 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч. Со дня операции (в случае травмы, ожоговой болезни, развития шока – с момента поступления в стационар) в течение 30 мин внутривенно вводится 40 мг/сут *омепразола*. Содержимое флакона разводится в 100 мл физиологического раствора.

При восстановлении сознания, отключении ИВЛ через сутки пациент переводится на пролонгированную профилактику *омепразолом* внутрь: *омез* – 40 мг/сут (1 капсула 2 раза в день) в течение 2 нед, затем 20 мг/сут (1 капсула в 15 ч 1 раз в день) в течение 1 нед [10, 23].

Еще один вопрос, который, по нашему мнению, следует обсудить – это *профилактика рецидива кровотечения*, которая проводится при остановившемся кровотечении, после эндоскопического гемостаза, при фиксированном тромбе или видимом сосуде. Ранее мы отмечали, что для кислотного «переваривания» тромба достаточно pH менее 6,0 [20].

В связи с этим на основании круглосуточного внутрижелудочного контроля pH у данной категории больных разработаны дозовые режимы инфузии ИПП [22, 24]: 80 мг *омепразола*, разведенного в

200 мл физиологического раствора, вводят внутривенно за 1 ч с последующим капельным введением по 8 мг/ч (40 мг разводят в 400 мл физиологического раствора) в течение 5–24 ч.

В качестве альтернативы предлагается схема, согласно которой *омепразол* назначают внутривенно по 40 мг 2 раза в сутки: содержимое флакона разводят в 100 мл физиологического раствора, вводят за 30 мин с интервалом в 12 ч.

В случае продолжающегося ЖКК мероприятия являются дополнением к основным методам лечения – *эндоскопическому гемостазу* или *хирургическому вмешательству* [22, 46].

*Кислотосупрессивная терапия* позволяет значительно снизить частоту рецидивов кровотечений, объем гемотрансфузий и сократить сроки госпитального лечения [25, 46].

Несмотря на большое разнообразие проблем, требующих вни-

мания в периоперационный период, риск развития эрозий и язв гастродуоденальной зоны, учитывая высокую летальность от кровотечений, не может быть проигнорирован [9]. Данная ситуация требует дифференцированного подхода и проведения профилактических мероприятий с применением ИПП, а в случае ее возникновения – наиболее ранней диагностики и лечения.

## Список литературы

1. *Водолагин В.Д.* Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки // Руководство по гастроэнтерологии: В 3 т. / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. М.: Медицина, 1995. – Т.1. – С. 437–452.
2. *Голиков П.П., Пахомова Г.В., Тверитнева Л.Ф.* и др. Изменение глюкокортикоидсвязывающей функции транскортина при острых гастродуоденальных кровотечениях // *Вопр. мед. химии.* – 1995. – № 4. – С. 48–50.
3. *Гребенев А.Л., Шептулин А.А.* Симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // Руководство по гастроэнтерологии: В 3 т. / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. М.: Медицина, 1995. – Т. 1. – С. 534–550.
4. *Елисеев Ю.Ю.* Язвенная болезнь. – М.: Крон-Пресс: 2000. – 304 с.
5. *Жуйкова С.Е., Самонина Г.Е.* Гомеостаз слизистой оболочки желудка и кровоток. Сообщение 2: Роль ишемии в нарушении гомеостаза слизистой оболочки желудка // *Успехи физиол. наук.* – 2002. – Т. 33, № 1. – С. 77–86.
6. *Мизиев И.А.* Этиология, патогенез, классификация, лечение, профилактика острых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Краснодар, 1999.
7. *Морова Н.А., Сорокина Е.А., Копейкин С.А.* и др. Факторы риска гастродуоденальных эрозий и язв после кардиохирургических вмешательств с применением искусственного кровообращения // *Материалы науч.-практ. конф., посвященной 85-летию Омской областной клинической больницы.* – Омск, 2005. – С. 198–201.
8. *Садчиков Д.В., Богородский А.Ю.* Острые эрозии и язвы ЖКТ у больных в критическом состоянии // *Вестн. интенсив. тер.* – 1999. № 4. – С. 32–35.
9. *Сорокина Е.А., Морова Н.А., Копейкин С.А.* и др. Изъязвления гастродуоденальной зоны после операций на сердце // *Патол. кровообр. и кардиохирург.* – 2005. № 3. – С. 75–81.
10. *Сорокина Е.А., Морова Н.А., Копейкин С.А.* и др. Эффективность кислотосупрессивной профилактики острых изъязвлений гастродуоденальной зоны у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения // *Тез. Междун. Славяно-*

Балтийского науч. форума «Гастро-2006». – СПб, 2006.

11. *Ярустовский М.Б., Шипова Е.А., Григорьянц П.Г.* и др. Принципы лечения гастродуоденальных кровотечений у больных после операций на сердце и сосудах // *Грудная и сердечно-сосуд. хир.* – 2001. – N 6. – P. 51–59.
12. *Barletta J.F., Erstad B.L., Fortune J.B.* // *Crit. Care.* – 2002. – Vol. 6, N 6. – P. 526–530.
13. *Garcia Gonzalez F., Soler Company E., Hedo Aparicio G.* // *Farm. Hosp.* – 2003. – Vol. 27, N 6. – P. 339–345.
14. *Carpani de Kaski M., Rentsch R., Levi, Hodgson H.J.* // *Gut.* – 1995. – Vol. 37, N 5. – P. 613–616.
15. *Chung S.C.* // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 237. P. 9–12.
16. *Darlong V., Jayalakshmi T.S., Kaul H.L., Tandon R.* // *Trop. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 24, N 3. – P. 124–128.
17. *Ender F., Labancz T., Rosivall L.* // *Acta Physiol. Hung.* – 1993. – Vol. 81, N 1. – P. 13–18.
18. *Faisy C., Guerot E., Diehl J.L.* et al. // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29, N 8. – P. 1306–1313.
19. *Fennerty M.B.* // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, N 6. – P. 351–355.
20. *Flannery J., Toker D.A.* // *Crit. Care Nurs. Clin. North Amer.* – 2002. – Vol. 14, N 1. – P. 39–51.
21. *Hirota K., Kudo M., Hashimoto H.* et al. // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 101, N 4. – P. 1038–1041.
22. *Julapalli V.R., Graham D.Y.* // *Dig. Dis. Sci.* – 2005. – Vol. 50, N 7. – P. 1185–1193.
23. *Jung R., MacLaren R.* // *Ann. Pharmacother.* – 2002. – Vol. 36, N 12. – P. 1929–1937.
24. *Laterre P.F., Horsmans Y.* // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29, N 10. – P. 1931–1935.
25. *Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W.* // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. N 22, Vol. 3. – P. 169–174.
26. *Liew W.L., Walesby R.K.* // *Europ. J. Cardiovasc. Surg.* – 1998. – Vol. 13, N 6. – P. 637–640.
27. *Liu Y., Guo Q., Cai H.* // *Hunan. Yi Ke Da Xue Bao.* – 1998. – Vol. 23, N 2. – P. 152–154.
28. *Martindale R.G.* // *Amer. J. Health*

*Syst. Pharm.* – 2005. – Vol. 62, N 10, suppl. 2. – P. 11–17.

29. *Maton P.N.* // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22, Suppl. 3. – P. 45–52.
30. *Maury E., Tankovic J., Ebel A.* et al. // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33, N 7. – P. 1513–1518.
31. *Mierdl S., Meininger D., Dogan S.* et al. // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2001. – Vol. 3, N 3. – P. 245–249.
32. *Musleh G.S., Patel N.C., Grayson A.D.* et al. // *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* – 2003. – Vol. 23, N 2. – P. 170–174.
33. *Nalysnyk L., Fahrbach K., Reynolds M.W.* et al. // *Heart.* – 2003. – Vol. 89, N 7. – P. 767–772.
34. *Ono S., Ichikura T., Mochizuki H.* // *Nippon. Geka Gakkai Zasshi.* – 2003. – Vol. 104, N 7. – P. 499–505.
35. *Perez H.A., Escudero Millan A.E., Savio V.* et al. // *Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba.* – 2004. – Vol. 61, N 2. – P. 7–12.
36. *Racz M.J., Hannan E.L., Isom O.W.* et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, N 4. – P. 557–564.
37. *Pisegna J.R.* // *Clin. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 32, N 1. – P. 27–32.
38. *Sanisoglu I., Guden M., Bayramoglu Z.* et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004 – Vol. 77, N 2. – P. 619–625.
39. *Sosnovsky A.S., Balashova T.S., Kubatiev A.A.* // *Neurosciences.* – 1993. – Vol. 19. – P. 141–149.
40. *Spirit M.J.* // *Clin. Ther.* – 2004. – Vol. 26, N 7. – P. 197–213.
41. *Spotnitz W.D., Sanders R.P., Hanks J.B.* et al. // *Ann. Surg.* – 1995. – Vol. 221, N 5. – P. 489–496.
42. *Srinivasan A.K., Grayson A.D., Pullan D.M.* et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 76, N 1. – P. 41–45.
43. *Steinberg K.P.* // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, suppl. 6. – P. 362–364.
44. *Sung J.J.* // *Gastroenterol. Clin. North. Amer.* – 2003. – Vol. 32, Suppl. 3. – P. 11–23.
45. *Van der Voort P.H., van der Hulst R.W., Zandstra D.F.* et al. // *Intensive Care Med.* – 2001. – Vol. 27, N 1. – P. 68–73.
46. *Wassef W.* // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2004. N 20, Vol. 6. – P. 538–545.
47. *Zheng K.Wu.G., Cheng NN, Yao C.J.* et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2005. – Vol. 85, N 48. – P. 3387–3391.

Реклама ОМЕЗ

## Школа клинициста

### Задача

Мужчина 45 лет обратился к гастроэнтерологу с жалобами на неоформленный стул до 5 раз в сутки, умеренно выраженную боль в околопупочной области, вздутие живота, мигрирующие боли в крупных суставах, похудание на 8 кг за 3 мес. Злоупотребляет алкоголем (150–200 мл водки ежедневно).

При объективном исследовании врач обратил внимание на пальпаторную болезненность в мезогастрии и незначительную гепатомегалию. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены стеатоз печени и диффузные изменения поджелудочной железы.

В клиническом анализе крови существенных отклонений от нормы не выявлено, за исключением незначительного снижения уровня гемоглобина (112 г/л) и повышения СОЭ до 35 мм/ч.

В биохимическом анализе крови отмечено изолированное повышение активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы до 108 ед. (норма – до 60 ед.).

Установлен *основной диагноз* – хронический алкогольный панкреатит.

Рекомендован отказ от алкоголя, назначено лечение креоном, но-шпой, омепразолом.

### Вопрос 1

Какие симптомы не укладываются в картину хронического панкреатита?

- А) боль в околопупочной области;
- Б) диарея;
- В) вздутие живота;
- Г) артралгии;
- Д) похудание.

### Ответ

Г.

Через месяц пациент обратился к гастроэнтерологу повторно. Несмотря на выполнение всех рекомендаций его состояние ухудшилось: диарея участилась до 10 раз в сутки, повысилась температура тела до субфебрильного уровня, появились выраженная утомляемость, судороги в икроножных мышцах, нарушения сердечного ритма.

Клинический анализ крови: Нb – 88 г/л, СОЭ – 44 мм/ч, лейкоциты –  $10,8 \cdot 10^9$ /л.

Из биохимических показателей обращало на себя внимание снижение уровня натрия до 127 ммоль/л, калия – до 2,9 ммоль/л, общего белка – до 45 г/л.

На ЭКГ зарегистрированы признаки гипокалиемии, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы.

### Вопрос 2

Какое заболевание следует предположить с учетом динамики симптоматики?

- А) болезнь Уиппла;
- Б) болезнь Крона;
- В) туберкулез тонкой кишки;
- Г) лимфома тонкой кишки;
- Д) глютеновая энтеропатия.

### Ответ

А.

В клинической картине доминируют признаки тяжелой мальабсорбции, к которой могут привести все перечисленные заболевания. Однако в пользу болезни Уиппла свидетельствуют мужской пол паци-

ента, дебют заболевания на 5-м десятилетии жизни и внекишечные проявления – артралгии и экстрасистолия. Вместе с тем окончательная диагностика невозможна без инструментального подтверждения.

Проведена энтерография, при которой выявлено диффузное утолщение стенки тонкой кишки (см. рис. А на 1-й стороне обложки). Ввиду неясности диагноза выполнена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки. При исследовании биоптата (см. рис. Б на 1-й стороне обложки) патоморфолог обратил внимание на плоские, сращенные между собой ворсины и инфильтрацию собственной пластинки макрофагами и лейкоцитами. При специальной окраске в макрофагах выявлены ШИК-позитивные включения.

### Вопрос 3

Является ли описание гистологического препарата патогномичным для болезни Уиппла?

### Ответ

Сходную с болезнью Уиппла не только клиническую, но и гистологическую картину имеет поражение тонкой кишки *Mycobacterium avium* при СПИДе. Несмотря на наличие в обоих случаях ШИК-(PAS)-положительных макрофагов, при инфекции, обусловленной *Mycobacterium avium*, обнаруживаются типичные кислотоустойчивые микроорганизмы. Для их выявления требуется окраска гистологических препаратов по Цилю – Нельсену.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов