© Е.С.Рысс, М.Б.Лутошкин, 1997 г.
УДК 616. 61-008. 64-085 : 616. 33 /. 34

Е.С.Рысс, М.Б.Лутошкин

АКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПАТОЛОГИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (клинико-эндоскопические сопоставления)

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт- Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия, Городская больница №1, Вологда, Россия

Ключевые слова: уремия, ангиодисплазия, кровотечение, эрозии слизистой оболочки, язва двенадцатиперстной кишки, гемодиализ, геморрагический бульбит.

В 60 - 70 годах текущего столетия в связи с более широким внедрением в клиническую практику активных методов лечения больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), таких как хронический гемодиализ, трансплантация почек, а несколько позже - энтеросорбция, стали детально изучаться различные осложнения такого рода терапии, среди которых нарушения целостности слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки (эрозивные поражения, язвы), с подчас смертельными кровотечениями, занимают ведущее место.

Широкое клиническое использование эндоскопии при обследовании больных с ХПН дало возможность чаще выявлять эрозивный гастродуоденит, который, по данным D.M.Margolis et al. [16], встречается у 34% больных уремией. При этом слизистая оболочка луковицы двенадцатиперстной кишки представлена отечными, эритематозными, легко ранимыми, нередко узлообразными (нодулярными) складками. Такие гастродуодениты (иногда изолированные бульбиты) могут явиться причиной кровотечений. В развитии этой патологии участвует ряд факторов: уремическая интоксикация, дуодено-гастральный рефлюкс, желудочная гиперсекреция, гипергастринемия.

L.E.McLeod et al. [17] впервые описали возникновение кровоточащих язв двенадцатиперстной кишки у 2 из 7 больных с ХПН, лечившихся гемодиализом от 5 до 37 мес, одна из больных погибла. Почти одновременно H.Goldstein et al. [11] наблюдали развитие пептических язв той же локализации у 4 из 7 больных, длительно получавших гемодиализную терапию, причем в этой серии не проводилась коррекция уровня кальция в крови и диализном баке. Те же авторы в другой серии наблюдений, в которой была достигнута стабильная концентрация кальция во всех средах, не выявили указанных осложнений ни в одном случае. В.М.Ермоленко [2], перечисляя различные осложнения хронического гемодиализа, указывает, что язвенная болезнь имела место у 11 - 18% больных. Причиной ее появления он считает воздействие стресса. На наш взгляд, вряд ли правомерно в подобных случаях, в которых происходит несомненно образование симптоматических язв, именовать их "язвенной болезнью". A.M.M.Shepherd at al. [18] проследили длительно (от 3 до 60 мес) 15 больных с уремией, получавших гемодиализ, при этом у половины из них развились пептические язвы и лишь у 4 они сопровождались типичными клиническими симптомами.

Следует подчеркнуть, что в работах 70-х годов представлено малое число больных, причем у разных авторов существенно отличались сроки наблюдений и отсутствовала стабильность условий проведения гемодиализа, что не могло не сказаться на появлении осложняющих течение ХПН пептических язв.

Все же, анализ приведенных литературных сведений позволяет склониться к тому, что на фоне повторных сеансов гемодиализа язвообразование у больных ХПН встречается достаточно часто. Это допустимо связать с развитием у таких больных сложного генеза желудочной гиперсекреции, механизмы развития которой уже детально были обсуждены ранее. При этом создаются предпосылки для ацидопептического повреждения дуоденальной слизистой оболочки и формирования ее изъязвлений. Тому могут способствовать и обнаруживаемые

у больных уремией изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, достигающие в ряде случаев степени атрофического дуоденита [3]. Все же роль последнего здесь, большей частью, кажется второстепенной, уступающей по значению фактору резкого усиления кислотно-пептического воздействия на дуоденальную слизистую оболочку. Отсюда кажется вполне правомерным относить подобные изъязвления к пептическим. Конечно, не следует забывать о постоянно действующем в этих случаях фоне хронического стресса, поддерживающего угрозу возникновения эрозий и язв.

В то же время следует отметить относительную редкость язвообразований на фоне ХПН без применения активных методов ее лечения. У таких больных ведущее значение приобретают сосудистые нарушения (типа микроангиопатий), а также общетрофические расстройства. И те и другие обуславливаются накоплением токсических продуктов, выраженными отклонениями в гомеостазе, глубокой обменной тканевой дезорганизацией, отчего страдают все ткани и органы, среди которых желудок и двенадцатиперстная кишка не составляют исключения. Такие гастродуоденальные изъязвления имеют преимущественно сосудисто-трофический генез.

По общему мнению, появление пептической язвы (нередко бессимптомной) у больных уремией на фоне проведения гемодиализа является потенциально чрезвычайно грозным осложнением, так как в условиях даже регионарной гепаринизации резко возрастает угроза профузного кровотечения, а, кроме того, возможны и перфорации язв со стертыми клиническими проявлениями.

Работы 80-х годов в этой области отличаются большей строгостью в отборе больных, стабильностью уже широко апробированной методики проведения гемодиализа в различных центрах. Появляются публикации, суммирующие результаты анализа больших групп пациентов, лечившихся активными методами коррекции ХПН.

Становятся очевидными первые попытки при анализе причин, способствующих появлению желудочно-кишечных осложнений на фоне активных методов терапии ХПН, выделить "группы риска", требующие профилактического лечения и более энергичных динамических эндоскопических исследований. В них могут включаться пациенты, имеющие в прошлом верифицированные язвы или достоверный "язвенный анамнез", желудочную гиперсекрецию, дуоденит, дуодено-гастральный рефлюкс, а также 0 группу крови [4]. Из этого следует, что все пациенты, которым планируется проведение любых активных методов лечения, должны подвергаться обязательному желудочному зондированию с применением пентагастрина, а также эндоскопии с прицельным более детальным изучением гастродуоденальной области.

Среди 3042 больных с трансплантацией почек, суммированных K.Ala-Kaila [4] и K.Ala-Kaila, A.Pasternack [5] за 20 лет (1964 - 1983), частота желудочных кровотечений и перфоративных язв составила 7,8%, а смертность достигала 46,7% (!). При этом учитывались случаи с очерченной клиникой, эндоскопические и рентгенологические находки, а также язвы, обнаруженные на операционном столе. Единственным методом профилактики такого рода осложнений был прием антацидов. При использовании в качестве предупредительных мер H_2-гистаминрецепторных блокаторов или оперативного лечения частота таких осложнений снижалась в среднем до 5,7%.

В серии динамических наблюдений за 832 больными, лечившимися гемодиализом в сроки с 1967 по 1985 г., частота пептических язв составила в среднем 11,1%, из них у 8,9% наблюдались дуоденальные язвы [5]. В случаях же ХПН, не лечившихся гемодиализом, такого рода осложнения являлись редкостью (0-19%). Эта точка зрения разделяется многими исследователями в этой области.

Среди 90 больных ХПН, не лечившихся активными методами, наблюдавшихся K.Ala-Kaila, A.Pasternack [5], лишь в 2 случаях развивались язвенные поражения в луковице двенадцатиперстной кишки. В то же время, если при трансплантации почки геморрагический гастрит встречался лишь в 2,4% случаев, то на фоне гемодиализной терапии он обнаруживался более чем в 10 раз чаще [20].

Все эти данные свидетельствуют о том, что несмотря на значительные усовершенствования методики проведения гемодиализа и трансплантации почек стабильность электролитного состава, очистку воды, более строгие критерии отбора больных, подбор доноров, более мощные иммунодепрессанты и т.д. число осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта остается высоким, а смертность пока не имеет даже тенденции к снижению.

Одним из грозных клинических проявлений морфологических изменений слизистых оболочек гастродуоденальной зоны являются желудочные кровотечения. По данным K.Ala-Kaila [4], массивные кровотечения обусловлены в таких случаях пептической язвой или геморрагическим гастритом, а смертность колеблется от 20 до 60%. Несколько ранее S.N.Sullivan et al. [19] указывают на более низкие значения последней (3-7%), правда, авторы не разделяют лиц "получавших" и "не получавших" гемодиализную терапию.

Особого внимания заслуживают данные G.R.Zuckerman et al. [22], которые провели анализ 482 ургентных эндоскопий у лиц с кровотечениями различной этиологии из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, проводившихся в течение 3,5 года. Из них у 12% кровотечения возникали на фоне ХПН. Непосредственной причиной геморрагии у последней группы чаще всего являлась ангиодисплазия в желудке и эрозивный эзофагит. В то же время, при отсутствии ХПН желудочные кровотечения чаще осложняли пептические язвы. Именно ангиодисплазия достоверно чаще служит основанием для рецидивов кровотечения у пациентов с ХПН. Она могла носить и более распространенный характер, включать слизистую оболочку толстой кишки и сопровождаться кишечными геморрагиями. Ангиодисплазия, по мнению G.R.Zuckerman et al., по существу ближе к телеангиэктазиям, это поражение стенки мелких сосудов, чаще всего приобретенного характера, распознается только при эндоскопии. Для лечения лиц с ангиодисплазиями в желудке обычно используется электроакустика. По мнению многих исследователей, дополнительную роль в возникновении желудочных геморрагий, особенно на фоне трансплантации почки, играют реологические расстройства и нарушения свертывающей системы крови. P.Couch, J.L.Stumph [9] установили, что при желудочных кровотечениях на фоне уремии происходит неэффективное связывание фактора Виллебранда с мембраной тромбоцитов.

Непосредственная причина развития ангиодисплазий в желудке остается неясной. Предполагается существование неидентифицированного фактора на фоне уремии, оказывающего влияние на сосудистую стенку [12]. Артериальная гипертензия может способствовать расширению венул в подслизистом слое. Систематический прием алиминийсодержащих антацидов больными с ХПН может сопровождаться близкими по характеру структурными изменениями стенки мелких сосудов кожи, наблюдавшихся у рабочих, связанных с производством алюминия [21]. И, наконец, сосудистый кальциноз, свойственный вторичному гиперпаратиреозу на фоне ХПН, может вносить свой вклад в развитие ангиодисплазии [14]. Многие считают, что телеангиэктазии начинают кровоточить на фоне стойких нарушений свертывающей системы, характерных для терминальных стадий ХПН [7, 8]. Такого рода кровотечения успешно лечатся, помимо электроакустики, эндоскопической электрокоагуляцией, воздействием лазерного луча на фоне коррекции нарушений в свертывающей системе крови, используя цитопреципитат или вазопрессин, эстрогены или их комбинацию с прогестероном [15].

Если больной при продолжающемся кровотечении должен быть подвергнут очередному сеансу гемодиализа, то необходим строгий контроль за регионарной гепаринизацией или замена гепарина на натрия цитрат или переход к перитонеальному диализу.

Высокая частота образования пептических язв на фоне желудочной гиперсекреции с реальной опасностью развития жизненно опасных кровотечений и перфораций или обоих осложнений одновременно (по M.Adler и Ch.Toussaint [6] у 35-75% больных) заставляет серьезно обсуждать вопрос о профилактических резекциях желудка или различных вариантах ваготомии до проведения пересадки органа. В настоящее время такая радикальная позиция не кажется оправданной, так как даже систематический прием антацидов может служить действенной профилактической мерой в таких ситуациях.

Данные об использовании наиболее популярных противоязвенных средств - H_2-гистаминорецепторных блокаторов у таких больных до сего времени носят противоречивый характер. Во-первых, они в какой-то мере усиливают активность реакций замедленной гиперчувствительности, что может способствовать закономерному увеличению риска отторжения трансплантата. Во-вторых, один из них "золотой эталон" - циметидин способствует более быстрому возникновению гиперкреатинемии у реципиентов с пересаженной почкой, получающих циклоспорин [13]. Правда, другой, более новый и мощный представитель "семейства" блокаторов - зантаг - ранитидин (ранисан) - не обладает этим отрицательным свойством и может быть использован при патологии почек, осложненной язвообразованием. В то же время многие полагают, что современные антациды могут служить вполне достаточным эффективным профилактическим средством у таких больных. При выявлении же активной язвы трансплантация должна быть временно отложена, проведена активная современная курсовая противоязвенная терапия (ранитидин, ранисан), однократно по 300 мг (2 таблетки) после обеда или перед сном; фамотидин (квамател) по 40 мг - однократно, на ночь; или сукральфат (вентер) по 1,0 (2 таблетки) - 3 раза в день за 30 мин до еды; или де-нол (коллоидный субцитрат висмута) по 120 мг (1 таблетка) 2-3 раза днем за 30-40 мин до еды и 1 таблетку перед сном, в течение 6-8 нед (при обязательном эндоскопическом контроле). Возможно, с лечебной целью могут быть использо-

ваны и блокаторы водородной "помпы" в обкладочных клетках - омепразол и лансопразол соответственно в дозах 20-40 и 30 мг в сутки.

Иногда рекомендуется назначение H_2-гистаминрецепторных блокаторов в течение нескольких недель (до 2-3 мес) сразу после проведения трансплантации почки. Такая профилактика желудочных осложнений должна обязательно проводиться пациентам, относящимся к "группе риска", уже рассматривавшейся в настоящей статье.

Если пептическая язва возникает у реципиента несмотря на проводимую профилактику и осложняется кровотечением, стратегически необходимо стремиться в дальнейшем ограничиться консервативной терапией, включающей трансфузии крови, вазопрессин, иммуносупрессивные средства. Этот комплекс может быть иногда дополнен электрокоагуляцией при проведении эндоскопии. При продолжающемся кровотечении по жизненным показаниям проводится с целью его прекращения ограниченное оперативное вмешательство, включающее иссечение источника геморрагии и лигирование кровоточащего сосуда. Некоторые клиницисты рекомендуют проведение артериальной эмболизации с целью купирования кровотечения [5]. При геморрагическом гастрите, по-видимому, является оправданным включение в комплекс лечебных средств сукральфата (вентера) в обычных дозах как активного протективного агента.

Некоторых дополнительных пояснений требует тактика лечения пептических язв, возникающих у больных с ХПН на фоне проведения хронического гемодиализа. И здесь необходима серьезная врачебная настороженность в плане угрозы геморрагии.

Диетические ограничения, рекомендуемые больным с хронической патологией почек, затрудняют реализацию необходимых для лечения язвы пищевых рекомендаций. В состав большинства современных антацитов включаются соли натрия, которые могут усугублять отеки и артериальную гипертензию. Добавление к препаратам алюминия и кальция средств, содержащих магний, крайне опасно из-за уже имеющейся при ХПН гипермагниемии. Следует помнить о возможности развития деменции, связанной с длительным воздействием больших доз алюминия. А.Валек и соавт. [1] ярко описывают больного, леченного амбулаторно гемодиализом, хорошо реабилитированного, у которого появились речевые расстройства, заикание и запинание, небольшие личностные нарушения, амнезия, затем отмечались судороги, галлюцинации, ухудшение интеллекта вплоть до деменции. При электроэнцефалографии выявлена типичная картина интоксикации алиминием, что было подтверждено большим содержанием алюминия в крови и обнаружением алюминиевой остеомаляции в костном биоптате. Отмечалась также микроцитарная анемия. После интенсивного поиска причины такой интоксикации, было установлено, что больной бесконтрольно принимал антациды, прописанные гастроэнтерологом по поводу язвы двенадцатиперстной кишки. Несмотря на многомесячное интенсивное лечение десфералом и продолжение гемодиализа, больной погиб. Очевидно, что сам факт возможной кумуляции алюминия при длительном назначении альмагеля или фосфалюгеля заслуживает серьезного внимания и практически важен.

До настоящего времени сохраняют свое значение несколько модифицированные рекомендации H.Goldestein et al. [11] о том, что такие пациенты должны соблюдать умеренно щадящую диету с четко регламентированным содержанием белка и соли (творог должен исключаться из рациона), а также включением молока, обедненного натрием. Пища принимается 3-4 раза в день. В качестве антацида и одновременно средства, противодействующего ацидозу, свойственного уремии, каждые 1-2 часа (под регулярным контролем параметров КОС) назначается по 0,5-1 г кальция карбоната. По данным А.Валека и соавт. [1], кальция карбонат пригоден для лечения гиперфосфатемии у больных с ХПН. Дополнительно необходимо периодически контролировать уровень кальция в крови для того, чтобы избежать появления опасной гиперкальциемии. Можно применять также альмагель или фосфалюгель в больших, чем обычно принято, дозах, что, помимо всего, препятствует гиперфосфатемии. Справедливости ради следует отметить, что такие большие дозы мела часто плохо субъективно переносятся больными и вызывают мучительные и стойкие запоры.

В современных условиях при пептических язвах необходимо прибегать к так называемым "базисным" противоязвенным средствам, среди которых весьма эффективным является ранисан (гистак) в суточной дозе 300 мг в течение 6-8 нед, либо 2 раза в сутки по 150 мг во время завтрака и после ужина, либо однократно в 18 ч.

Достаточно эффективными лечебными агентами могут также служить M_1-холиноблокатор - "клеточный атропин" - гастроцепин по 50 мг 2 раза в день, вентер по 1,0 (2 г) 3 раза в день за 30 мин до еды или де-нол - по 120 мг (1 таблетка) 3 раза в день за 30-40 мин до приема пищи и перед сном. Курс лечения всех препаратов в среднем составляет 6-8 нед.

Таким образом, разнообразная патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта достаточно часто осложняет, а у части больных даже

заставляет полностью отказаться от проведения активного лечения ХПН хроническим гемодиализом, трансплантацией почек и, в меньшей мере, энтеросорбцией. Возникновение у таких больных геморрагического (эрозивного) гастрита или пептической язвы всегда чревато внезапным наступлением еще более серьезных осложнений (кровотечение, перфорация), угрожающих жизни больных.

Формирование пептических язв у таких больных, относящихся в группу симптоматических, является результатом воздействия целого ряда патологических факторов. К ним относится постоянно действующее стрессорное воздействие самой процедуры гемодиализа, активизация кислотно-пептического фактора, гипергастринемия, морфологические изменения слизистых оболочек, особенно атрофической дуоденит и др. У больных с трансплантацией почек к этим факторам добавляется несомненное ульцерогенное действие стероидов, используемых, как правило, в ударных дозах.

Крайне важна недавняя публикация D.Frabarelli et al. [10], устанавливающая отсутствие патогенетического значения пилорического геликобактера в развитии язв у подобных больных. Общеизвестно, что этому микробу придается ведущая роль в формировании пептических язв в двенадцатиперстной кишке. Возможно, избыток мочевины в просвете желудка у больных с ХПН препятствует инвазии этого микроба. Это делает ненужным включение в терапевтические противоязвенные схемы у таких больных средств, направленных на подавление геликобактерной инвазии.

Все эти патологические влияния в наибольшей мере реализуют свою ульцерогенную активность в период адаптации больного к гемодиализу или трансплантации почки, т.е. в первые 3 мес лечения. Именно в эти ранние сроки такие больные с уремией требуют максимального внимания к их жалобам, а при проявлении типичных, периодически наступающих болей в эпигастрии следует проводить эндоскопию и настойчиво рекомендовать больным регулярный прием антацидов. При выявлении активной язвы требуется назначение современных "базисных" противоязвенных агентов, среди которых ведущие позиции занимают H_2-гистаминрецепторные блокаторы (ранитидин, ранисан).

Среди причин желудочных кровотечений у больных с ХПН на первом плане оказывается ангиодисплазия слизистой оболочки желудка, геморрагический гастрит и бульбит, реже - пептическая язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Большое внимание уделяется нарушениям свертывающей системы крови, изменениям ее реологических свойств, на фоне уремии. В лечении такого рода осложнений следует придерживаться консервативной тактики, дополненной в случае необходимости эндоскопической электроакустикой или электрокоагуляцией. Профилактические противоязвенные мероприятия у больных с предстоящей трансплантацией почки, по общему мнению, могут ограничиться систематическим приемом современных антацидов (гели, маалокс, гелусил-лак и др.) под контролем фосфорно-кальциевых нарушений, свойственных ХПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валек А., Сулкова С., Лауринова З. Причины кумуляции алюминия и интоксикации им у больных с хронической почечной недостаточностью, леченных гемодиализом по регулярной программе и возможности терапии// Тер.архив.- 1991.- N 6.- С. 83-92 .

2. Ермоленко В.М.//Основы нефрологии/Ред. Е.М. Тареев.- Т.II.- М.: Медицина, 1972.- С.891.

3. Лужис А.Р., Агова Е.М. Изменения двенадцатиперстной кишки при хронических заболеваниях почек// Врач. дело.- 1974.- N 3.- С. 58-61.

4. Ala-Kaila K. Upper Gastrointestinal Findings in Chronic Renal Failure// Scand.J.Gastroenterol.- 1987.- Vol.- 22.- P.372-376.

5. Ala-Kaila K., Pasternack A. Gastrointestinal Complications in chronic Renal Failure// Dig.Dis.- 1989.- Vol. 7.- P.230-242.

6. Adler M., Toussaint Ch. Gastrointestinal Complications of Renal Failure// Replacement of renal function by dialysis/ Ed.J.F.Maher.- Ch.39.- 1989.- P.840-850.

7. Andrassy K. Uremia as a cause of bleeding// Am.J.Nephrol.- 1983.- Vol. 5.- P.313-316.

8. Carvaltro A.C.A. Bleeding in uremia - a clinical challenge// N.Engl.J.Med.- 1983.- Vol. 308.- P.38-40.

9. Couch P., Stumpf J.L. Management of uremic bleeding// Clin. Pharmacy.- 1990.- Vol. 9.- P.673-681.

10. Trabarelli D. et al. Role of Helicobacter pylori in the incedens of peptic disease in Chronic Uraemic Patients// Nephrol.Dial. Transplant.- 1996.- Vol. 11.- P. A145.

11. Goldstein H., Murphy D., Sokol A. et al. Gastric acid secretion in patients undergoing chronic dialysis// Arch.Int. Med.- 1967.- Vol. 120.- P.645-653.

12. Gumingham J.T. Gastric teleangiectasias in chronic hemodialysis patients a report of six cases// Gastroenterology.- 1981.- Vol. 81.- P.1131-1133.

13. Jarowenko M.V., van Buren C.T., Kramer W.G. et al. Ranitidine, cimetidine and the cyclosporine - treated recipient// Transplantation.- 1986.- Vol. 42.- P.311-315.

14. Linder M.M., Kosters W., Rethel R. Prophylactic gastric operations in uremis patients prior to renal transplantation/ / Med.J.Surg.- 1979.- Vol. 3.- P.501-504.

15. Mannucci P.M., Remucci G., Pusinery F. et al. De amino-8-d-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia// N.Engl.J.Med.- 1983.- Vol. 308.- P.8-10.

16. Margolis D.M., Saylor J.L., Geisse G. et al. Upper gastrotestinal disease in chronic renal failure. A prospective evaluation// Arch.Int.Med.- 1978.- Vol.138.- P. 1214-1217.

17. McLeod L.E., Mandin H., Davidman M. et al. Intermittent Hemodialysis in Terminal Chronic Renal Failure// Canad.Med.Ass. J.- 1966.- Vol. 94.- P.318-327.

18. Shepherd A.M.M., Stewart W.K., Wormsley K.G. Peptic ulceration in chronic renal failure// Lancet.- 1973.- Vol. 1. - P.1957-1959.

19. Sullivan S.N., Tustanoff E., Slaughter D.N. Hypergastrinemia and gastric acid hypersecretion in uremia// Clin.Nephrol.- 1976.- Vol. 5.- P.25-28.

20. Tani N., Harasawa S., Suzuki S. et al. Lesions of the upper gastrointestinal tract in patients with chronic renal failure// Gastroenterol. Jap.- 1980.- Vol. 15.- P.480-484.

21. Therialut G., Cordier S., Harvey R. Skin teleangiectasias in workers at the aluminium plant// N.Engl.J.Med.- 1980.- Vol. 303.- P.1278-1280.

22. Zuckerman G.R., Cornette G.L., Clouse R.E. et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure // Annals Int.Med.- 1985.- Vol. 102.- P.588-592.