

© Е.В.Матюшечкин, А.Н.Шишкин, Н.Б.Серебряная, В.Е.Кареев, Г.Ю.Тимоховская, 2007
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.33/.34:578.8

*Е.В. Матюшечкин, А.Н. Шишкин, Н.Б. Серебряная, В.Е. Кареев,
Г.Ю. Тимоховская*

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ

*E.V. Matyushechkin, A.N. Shishkin, N.B. Serebryanaya, V.E. Kareev,
G.Yu. Timokhovskaya*

CYTOKINE STATUS AND CLINICO-MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE GASTRODUODENAL ZONE IN PATIENT ON RENAL REPLACEMENT THERAPY

Кафедры терапии и патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Государственный научный центр «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов», отделение диализных методов лечения Городской больницы № 31, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение взаимосвязей длительности хронической болезни почек (ХБП), стажа заместительной терапии, иммунологических показателей (интерлейкины 1, 2, 6, 10), а также морфологических и эндоскопических изменений на фоне гастроэнтерологической патологии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование было включено 43 пациента, из которых 32 – с клиническими проявлениями хронической почечной недостаточности (ХПН). Были проведены следующие методы исследования: анализ жалоб, анамнеза болезни и жизни, объективный осмотр, общий клинический и биохимический анализы крови, фиброгастроуденоскопия с биопсией, иммунологические исследования для определения наличия *Helicobacter pylori* (HP) и интерлейкинов в биоптатах. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В результате исследования были обнаружены достоверные связи между болями в животе, дискомфортом и присутствием цитокинов ($p < 0,001$) в основной группе больных. Та же достоверность присутствовала между наличием HP в биоптате и такими признаками, как изменение аппетита у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в диализной стадии и желудочно-кишечной патологией ($p < 0,05$) и стажем заместительной терапии ($p < 0,05$). Достоверные связи также были обнаружены и между показателями продолжительности ХПН и IL1 ($p < 0,05$), IL6 ($p < 0,001$), IL10 ($p < 0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные свидетельствовали о достаточно высокой частоте инфицирования HP с преобладанием слабой и средней степени микробной контаминации; выявлены достоверные связи между чувством дискомфорта и боли в животе и присутствием цитокинов у больных с ХПН; длительность ХПН и продолжительность заместительной терапии достаточно сильно коррелировали с присутствием цитокинов типа 1, 2, 6 и 10 в биоптате слизистой.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, интерлейкины, гастроэнтерологическая патология.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the interrelations of duration of chronic kidney disease (CKD), time of substitution therapy, immunological indices (interleukins 1, 2, 6, 10) and morphological and endoscopic changes against the background of gastroenterological pathology. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 43 patients, 32 of them had clinical manifestations of chronic renal failure (CRF). The following methods were used: analysis of complaints, case history, objective examinations, general clinical and biochemical analyses of blood, fibrogastroduodenoscopy with biopsy, immunological investigations for determination of the presence of *Helicobacter pylori* (HP) and interleukins in biopsies. **RESULTS.** The investigation has revealed reliable interrelations between abdominal pains, discomfort and the presence of cytokines ($p < 0.001$) in the main group of patients. The same reliability was observed between the presence of HP in the biopsy and such symptoms as changed appetite in patients with chronic kidney disease (CKD) in the dialysis stage and gastro-intestinal pathology ($p < 0.05$) and the length of substitution therapy ($p < 0.05$). Reliable interrelations were also found between the indices of duration of CRF and IL1 ($p < 0.05$), IL6 ($p < 0.001$), IL10 ($p < 0.001$). **CONCLUSION.** The data obtained show sufficiently high incidence of HP infection with the prevailing weak and medium degree of microbial contamination; there were reliable correlations between the sense of discomfort and pain in the abdomen and the presence of cytokines in CRF patients; period of time of CRF and duration of substitution therapy had sufficiently strong correlation with the presence of cytokines 1, 2, 6 and 10 in mucosa biopsies.

Key words: chronic renal failure, chronic kidney disease, interleukins, gastroenterologic pathology.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время частота хронической почечной недостаточности колеблется в различных

странах в пределах от 100 до 600 случаев на 1 млн. взрослого населения. В последние десятилетия отмечается устойчивое увеличение частоты вы-

явления терминальной стадии почечной недостаточности [1].

Среди многочисленных проявлений уремического синдрома у больных с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН), при которой выявляются патологические изменения практически во всех системах организма, особое место занимают поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным различных авторов, при эндоскопическом исследовании изменения в гастродуоденальной зоне выявляются у 49–63% пациентов, получающих заместительную терапию диализом [2–5].

Развитие методов заместительной терапии при хронической почечной недостаточности позволило добиться существенного увеличения длительности жизни пациентов в терминальной стадии нефрологических заболеваний, а также повышения степени их реабилитации и качества жизни [1]. Но при этом частота некоторых видов осложнений, в том числе и со стороны ЖКТ, значительно возросла [6].

Открытие Д. Уорреном и Б. Маршаллом *Helicobacter pylori* (1984) привлекло внимание большого числа исследователей к роли инфекции в генезе гастродуоденальной патологии. В настоящее время НР признается ведущим патогенетическим фактором язвенной болезни, способствующим нарушению защитного барьера слизистой оболочки (СО) и приводящим к развитию заболевания [7]. В ряде исследований доказана эффективность терапии, направленной на элиминацию (эрадикацию) микроорганизма, в репарации повреждений слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки, уменьшении частоты рецидивов язвенной болезни и ассоциированных с ней кровотечений [8]. Вместе с тем данные немногочисленных исследований, посвященных изучению роли НР в патогенезе развития повреждений СО гастродуоденальной зоны у больных с ХПН противоречивы [4,9,10]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для окончательного установления роли НР-инфекции в формировании повреждений гастродуоденальной зоны при ХПН [11–13].

Изменению цитокинов при патологии гастродуоденальной зоны у пациентов с ХПН в литературе до настоящего времени не было уделено внимания. Только в последний год стали появляться единичные работы, затрагивающие этот вопрос. Кирилук Д.В. и соавторы [14], изучая активность воспаления слизистой антрального отдела желудка у больных с метаболическими нарушениями – сахарным диабетом 2 типа и ХПН, на основании определения экспрессии про- и противовоспалитель-

ных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, 10) в биоптатах, пришли к выводу, что при нарастании тяжести морфологических проявлений увеличивалась частота экспрессии воспалительных цитокинов в слизистой оболочке желудка.

В литературе практически отсутствуют работы, посвященные вопросам взаимосвязи длительности ХПН, заместительной терапии и гастроэнтерологической патологии с соответствующими морфологическими, эндоскопическими, и иммунологическими изменениями, что соответствующим образом определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования. Изучение взаимосвязей длительности хронической болезни почек (ХБП), стажа заместительной терапии, иммунологических показателей (интерлейкины 1, 2, 6, 10), а также морфологических и эндоскопических изменений на фоне гастроэнтерологической патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование было включено 43 пациента, из которых 32 – с клиническими проявлениями хронической почечной недостаточности и 11 – относительно здоровые пациенты с отсутствием почечной недостаточности и поражения слизистой желудка.

Гендерный состав пациентов с ХПН был представлен следующим образом – 21 (65,6%) мужчин и 11 (34,4%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 19 до 57 лет.

В группе контроля мужчин было 5 человек (45,5%) и женщин – 6 человек (54,5%), возрастной состав колебался от 31 до 51 года.

Все пациенты с ХПН получали заместительную терапию программным гемодиализом, то есть находились в пятой стадии хронической болезни почек (ХБП-5).

С целью уточнения основной и сопутствующей патологии были проведены следующие методы исследования: анализ жалоб, анамнеза болезни и жизни, объективный осмотр, общий клинический и биохимический анализы крови.

Сбор и анализ клинических проявлений поражения гастродуоденальной зоны у пациентов (боли в эпигастрии и правом подреберье, чувство тяжести и дискомфорта в животе после приема пищи, снижение аппетита, тошнота, рвота) производился с использованием трёхбалльной шкалы оценки тяжести симптомов (лёгкая, средняя, тяжелая степень).

Кроме того, всем больным проводились ФГДС с биопсией. Для выявления НР использовали гистологический метод (с окраской гистологических

препаратов по Гимзе без дифференцировки), биохимический метод (быстрый уреазный тест, ПЦР), морфологический метод (для определения степени инфицированности слизистой в биоптате) и серологический метод с определением специфических антител IgG к HP на иммуноферментном анализаторе. Наличие инфицирования желудка HP считалось подтвержденным, если имел место положительный результат в двух из трех использованных методов диагностики HP.

Интерлейкины определяли в несколько этапов – сначала выделяли тотальную РНК; материалом для исследования служил биоптат слизистой желудка, РНК выделялась стандартным фенол-хлороформным методом; далее занимались приготовлением кДНК, которое проводили с помощью реакции обратной транскрипции; реакция амплификации с кДНК проводилась в микропробирках отдельно для каждого из цитокиновых генов и оценка ПЦР-продукта проводилась путем электрофореза.

Обработке результатов осуществлялась с использованием критерия Стьюдента и корреляции – для анализа количественных признаков; критерий χ^2 – для анализа качественных признаков. Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью пакета статистических программ «SPSS 15.0 for Windows». Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Контаминация желудка HP выявлялась у 17 (54,8%) больных ХПН, что почти совпадает с результатами ряда проведенных в России эпидемиологических исследований, в которых инфицированность HP взрослого населения составляла 65–80% [15].

Частота выявления симптомов поражения ЖКТ у больных с ХБП-5 представлена в табл. 1.

В ходе исследования были выявлены достоверные корреляционные связи между рядом симпто-

мов поражения ЖКТ – между чувством дискомфорта в животе и отрыжкой ($r=0,37$, $p<0,05$); между изменениями аппетита и отрыжкой ($r=0,46$, $p<0,01$), а также инфицированность HP коррелировала с эндоскопическими изменениями слизистой ЖКТ ($r=0,38$, $p<0,05$).

Были обнаружены достоверные корреляционные связи между уровнем гемоглобина в крови больных ХБП-5 и количеством эритроцитов ($r=0,90$, $p<0,01$); а также уровнем Na в крови ($r=0,46$, $p<0,01$). Наблюдались достоверные корреляционные связи между количеством эритроцитов и присутствием IL10 ($r=0,45$, $p<0,05$), а также уровнем Na в крови ($r=0,41$, $p<0,05$) и СОЭ ($r=0,40$, $p<0,05$). Концентрация тромбоцитов была связана с концентрацией лейкоцитов ($r=0,62$, $p<0,05$), а количество лейкоцитов в свою очередь было связано с количеством альбуминов ($r=0,42$, $p<0,05$) и мочевины ($r=0,36$, $p<0,05$). Концентрация креатинина достоверно коррелировала с содержанием мочевины ($r=0,65$, $p<0,01$), СОЭ ($r=0,49$, $p<0,01$) и IL10 ($r=0,38$, $p<0,01$).

В результате исследования были обнаружены достоверные связи между болями в животе, дискомфортом и присутствием цитокинов ($p<0,001$) в основной группе пациентов. Та же достоверность присутствовала между наличием HP в биоптате и такими признаками, как изменение аппетита у пациентов с ХБП в диализной стадии и желудочно-кишечной патологией ($p<0,05$) и стажем заместительной терапии ($p<0,05$). Достоверные связи также были обнаружены и между показателями продолжительности ХПН и IL1 ($p<0,05$), IL6 ($p<0,001$), IL10 ($p<0,001$), а также между продолжительностью ХПН и обострениями сопутствующей гастроэнтерологической патологии ($p<0,05$) и присутствием HP в биоптате ($p<0,05$). Стаж заместительной терапии достоверно был связан с IL2 ($p<0,001$) и IL6 ($p<0,001$).

Достаточно сильные достоверные связи нам удалось выявить между концентрацией лейкоцитов и IL2 ($p<0,001$).

При сравнении иммунологических показателей у пациентов группы риска и пациентов из группы контроля было обнаружено, что у пациентов из группы риска достоверно выше экспрессия IL6 и IL10 по сравнению с группой контроля ($p<0,001$).

Нами также были рассчитаны коэффициенты риска – OR (Odds Ratio – отношения шансов) по ряду выделенных критериев и показателей. Полученные результаты представлены в табл. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ряда авторов изменения со стороны кишечника также зависят от стадии ХПН. На

Таблица 1
Частота выявления симптомов поражения ЖКТ у больных с ХБП 5-й ст.

Симптомы	Количество больных	%
Боль в эпигастрии и правом подреберье	27	84,8
Чувство дискомфорта	21	65,6
Изменения аппетита	14	43,8
Тошнота	18	56,3
Изжога	21	65,6
Отрыжка	22	68,8
Обострение гастроэнтерологической патологии	17	54,8

Таблица 2
Рассчитанные OR для ведущих факторов

Критерии	OR	95% CI	P
Присутствие IL1	2,00	1,07-3,71	0,052
Присутствие IL2	1,57	1,20-2,07*	0,000
Присутствие IL6	3,00	1,81-4,98*	0,000
Присутствие IL10	7,20	3,19-16,24*	0,000
Присутствие HP	1,43	0,34-5,94	0,062
Заболевания ЖКТ в стадии обострения	4,32	0,95-19,58	0,051

начальных этапах заболевания снижается активность большинства кишечных ферментов, нарушается всасывание D-ксилозы [5–16]. У таких пациентов часто выявляются воспалительные изменения, атрофия слизистой оболочки кишечника, стеаторея, дисбиотические изменения. При этом нарушается всасывание многих нутриентов, увеличивается концентрация азотистых компонентов в кишечном содержимом. Также увеличивается частота дивертикулеза толстого кишечника. В терминальной стадии могут развиваться язвенный энтероколит, кишечные кровотечения, которые крайне опасны для жизни пациентов. Редко возникает уремический псевдоперитонит с характерным отсутствием гипертермии и сдвига лейкоцитарной формулы. При ХПН возможно развитие реактивного панкреатита, проявляющегося опоясывающими болями, задержкой газов и стула, гиперамилаземией [17].

При этом любому практикующему врачу надлежит помнить о следующих моментах: у большинства пациентов с ХПН выявляются поражения тех или иных отделов ЖКТ, степень которых напрямую зависит от стадии заболевания; в ряде случаев поражения органов пищеварительной системы протекают бессимптомно, поэтому целесообразной представляется активная тактика врача по их выявлению; возникновение тех или иных осложнений со стороны органов пищеварительной системы, особенно при терминальной почечной недостаточности, может существенно повлиять на течение заболевания, поэтому необходимы их ранняя диагностика и адекватная коррекция; основным направлением терапии пациентов с вторичным поражением органов пищеварительной системы является лечение основного заболевания.

Проведенное нами исследование и полученные результаты коррелируют с литературными данными и лишь подтверждают имеющиеся сведения о взаимосвязи ХПН, сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний, эндоскопических, морфологических и иммунологических характерных чертах изучаемых процессов.

Присутствие интерлейкинов свидетельствует

как о наличии острой или хронической стадии воспалительного процесса (IL-1, IL-6) и противоопухолевой защите (IL-2), так и может свидетельствовать о выраженной прогрессии опухолевого процесса (IL-6, IL-10) [18,19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с ХПН имеет место достаточно высокая частота выявления *HP*-инфекции с преобладанием слабой и средней степени микробной контаминации слизистой оболочки желудка; наличие *HP*-инфекции у больных с ХПН ассоциировано с более высокой частотой выявления активного антрального гастрита, эрозивно-язвенных повреждений и атрофических изменений гастродуоденальной слизистой оболочки и кровотечений; выявлены достоверные связи между чувством дискомфорта и боли в животе и присутствием цитокинов у больных с ХПН; длительность ХПН и продолжительность заместительной терапии достаточно сильно коррелировали с присутствием цитокинов типа 1, 2, 6 и 10 в биоптате слизистой.

Таким образом, полученные в результате проведенного исследования данные демонстрируют взаимосвязь между длительностью ХПН, заместительной терапии и морфологическими, эндоскопическими и иммунологическими изменениями на фоне гастроэнтерологической патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. US Renal Data System. USRDR 2004 Annual Data Report, Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2004
2. Кирилюк ДВ, Асанина ЛМ, Бутицкий ДА и др. Активность воспаления в слизистой оболочке желудка у больных с метаболическими нарушениями (тезисы).: *Мед иммунология* 2006; 8 (2-3): 269-270
3. Райхельсон КЛ. Влияние нутриционного статуса и гастродуоденальной патологии на прогноз течения терминальной стадии хронической почечной недостаточности при применении активных методов лечения. Автореф дисс... канд мед наук. СПб., 1999; 24
4. Яковенко ЭП, Анашкин ВА, Иванов АН и др. Состояние гастроэзофагеальной слизистой оболочки и *Helicobacter pylori* инфекция у больных хронической почечной недостаточностью после трансплантации почки. Тезисы 6-го съезда научного общества гастроэнтерологов России. Анахарсис, М., 2006; 262
5. Jaspersen D, Fassbinder W, Heinkle P et al. Significantly lower prevalence of *Helicobacter pylori* in uremic patients than in patients with normal renal function. *J Gastroenterol* 1995; 30(5): 585-588
6. Перлин ДВ, Даренков СП, Петрова МВ и др. Применение пиелостоманастомоза при облитерации мочеточника после трансплантации почки. *Урология* 2003; (1): 34-37
7. Аруин ЛИ, Григорьев ПЯ, Исаков ВА, Яковенко ЭП. *Хронический гастрит*. Амстердам, 1993; 362
8. Bukowski R. Natural history and metastatic RC. *Cancer* 1997; 80: 1198-1220
9. Milito G, Taccone-Gallucci M, Brancialeone C et al. Assessment of the upper gastrointestinal tract in hemodialysis

patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1983; 78(6): 328-331

10. Moustafa FE, Khalil A, Abdel Wahab M, Sobh MA. *Helicobacter pylori* and uremic gastritis: a histopathologic study and a correlation with endoscopic and bacteriologic findings. *Am J Nephrol* 1997; 17(2): 165-171 (abstract)

11. Перлин ДВ, Анашкин ВА, Иванова ИП и др. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и *Helicobacter pylori*-инфекция у больных хронической почечной недостаточностью после трансплантации почки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2003; (2): 29-33

12. Романов ГА, Лесин ЕБ, Ковальков АИ, Щербакова ЕО. Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта при острой и хронической почечной недостаточности. *Советская медицина* 1991; (2): 74-77

13. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357 (9268): 1601-1608

14. Карпов ПФ. Нарушение кишечных механизмов у боль-

ных с хронической почечной недостаточностью. *Тер арх* 1992; 64(6): 73-77

15. Галактионов ВГ. *Иммунология*. Академия, М., 2004; 520

16. Григорьев ПЯ. *Helicobacter pylori*: гастрит, дуоденит, язвенная болезнь. *Практикующий врач* 1999; 16(3): 3-6

17. Ozgur O, Boyacioglu S, Ozdogan M et al. *Helicobacter pylori* infection in hemodialysis patient and renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(2): 289-291

18. Анашкин ВА, Перлин ДВ, Яковенко АВ и др. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и распространенность *Helicobacter pylori* инфекции у больных после трансплантации почки. *Нефрология и диализ* 2003; 5(4): 357-361

19. Abu Farsakh NA, Roweily E, Rababaa M, Butchoun R. Evaluation of the upper gastrointestinal tract in uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(5): 847-850

Поступила в редакцию 22.08.2007 г.

Принята в печать 12.11.2007 г.