

УДК 611.17-021.2:313.32-416.23-777

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ УРАЖЕНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Піддубна А.А., Вівсянник В.В., Яремчук І.І., Кобилянська-Васильєва А.М.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Злотар О.В.

Чернівецька обласна клінічна лікарня

Фадеева С.І.

Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького

В даній роботі представлений сучасний стан проблеми механізмів ураження шлунково-кишкового тракту у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). Викладені сучасні погляди вчених-нефрологів та гастроентерологів на взаємозв'язок між *Helicobacter pylori* (HP) – опосередкованими ураженнями шлунка та дванадцятипалої кишки та прогресуванням хронічної хвороби нирок. В дослідженні вивчена динаміка системного і локального вмісту простагландину E_2 у хворих хронічною хворобою нирок II і III стадії, зумовлена тривалим перебігом хронічного рецидивуючого пієлонефриту з наявністю ерозивно-виразкових уражень шлунку та дванадцятипалої кишки.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, хронічний пієлонефрит, простагландин E_2 , ерозивно-виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, муко ген.

Постановка проблеми. Загально визнаною є концепція про те, що простагландини, зокрема PgE_2 , PgI_2 , спроможні сприяти реабілітації пошкодженої слизової оболонки шлунка (СОШ), позитивно впливаючи на морфологічні зміни, регрес перебудовних змін, стан ПОЛ, проліферативну активність епітеліоцитів та глибини залегання Нр – тобто одночасно впливати на кілька ланок патогенезу [1; 6; 7; 12; 13].

Всі процеси, що відбуваються у шлунку під впливом Нр мають системний характер та проявляють безпосередній патогенний вплив на нирки у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). Із зростанням ступеня ХХН пошкоджуючий вплив агресивних факторів системної дії посилюється та спричиняє прискорення прогресування ХХН [4; 13].

У хворих на ХХН з наявністю ерозивно-виразкових уражень шлунка та ДПК спостерігається посилення виділення медіаторів запалення – ренальних простаноїдів (простагландини і тромбоксани), арахідонової кислоти, гістаміну та брадикініну тощо. Деякі з них, особливо PgE_2 , сприяють посиленню виділення слизу у СОШ та деякі інші ефекти, які широко обговорюються у літературі та викликають суперечливі висновки [1; 3; 7; 8; 16].

Відповідь слизової оболонки лоханок та чашечок нирок на патогенні властивості мікроорганізмів, як і при обміненні слизової оболонки шлунка Нр характеризується активацією прозапальних цитокінів крові (попередників арахідонової кислоти), макрофагів (тучні клітини або лаброцити), лімфоцитів, нейтрофілів та моноцитів, що сприяє експресії медіаторів запалення – ренальних простаноїдів (простагландинів зокрема простагландину E_2 і тромбоксанів), арахідонової кислоти [9; 14; 15].

Ренальні простаноїди (простагландини і тромбоксани) беруть участь в регуляції ниркової гемодинаміки, тубулярного транспорту іонів, а також секретії реніну. Крім того, вони можуть бути активними учасниками, медіаторами запалення

при дії пошкоджуючих факторів (прозапальних речовин, токсичних змін при ХХН) [2; 3; 4; 9].

В нирках експресуються дві форми циклооксигенази (ЦОГ):

1. структурна (ЦОГ – 1);
2. індукована (ЦОГ – 2).

ЦОГ – 1 синтезується в організмі постійно при нормальних умовах і забезпечує продукцію простагландинів PgE_2 , PgI_2 , покращуючи захисні властивості слизової оболонки шлунка [7; 9]. PgE_2 збільшує секрецію слизового гелю і бікарбонатів, пригнічує секрецію соляної кислоти. PgI_2 підтримує оптимальний рівень гемодинаміки в мікроциркуляторному руслі, нормалізує стан мембран лаброцитів і лізосом, регулює функцію епітелію судин, активує проліферацію клітин в процесах нормальної регенерації і пригнічує продукцію вільних радикалів і ферментів нейтрофілами.

ЦОГ – 2 у великій кількості продукується при запаленні. Вона забезпечує синтез прозапальних простагландинів, викликає характерні його ознаки – спазм судин мікроциркуляторного русла, ексудацію у вогнище запалення, біль і лихоманку [5; 8; 9; 10].

Отже, існує тісний взаємозв'язок між розвитком ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони та прогресуванням ХХН. Необхідно відмітити, що прогресування обох патологічних процесів є взаємообумовленим. Так, інфікування Нр спричиняє ряд системних ефектів (активація ПОЛ, прозапальних цитокінів, апоптозу, виділення біологічно активних речовин, що спричиняють посилення ішемії, гіпоксії тканин уражених органів, активацію тромбоцитарної ланки гемостазу), що виявляють патогенну дію на нирки та прогресування ХХН. З іншого боку, при захворюваннях нирок, особливо при зниженні їх функції, знижуються процеси активації ЦОГ – 1, наслідком чого є зниження продукції простагландинів, що мають велике значення для підтримання як локальної, так і системної гемодинаміки в нор-

мі і, зокрема, беруть участь у захисті шлунка від факторів агресії (посилення виділення слизу, екскреція бікарбонату тощо) [5; 10; 13; 16].

Виділення не вирішених раніше загальної проблеми. Однак, поліорганна патологія має свої шляхи розвитку та змінює загальну клінічну картину у хворого, тому актуальними залишаються питання до патогенетичного обґрунтування диференційованого лікування хворих саме з поєднаним перебігом ХХН та шлунково-кишкового тракту.

Мета роботи: вивчити динаміку системного та локального вмісту простагландину E_2 у хворих на хронічну хворобу нирок II та III стадії, обумовлену тривалим перебігом хронічного рецидивуючого пієлонефриту з наявністю ерозивно-виразкових уражень шлунка під впливом мукогену.

Виклад основного матеріалу. Обстежено 105 хворих на ХХН II-III стадії, обумовлену тривалим перебігом хронічного пієлонефриту з наявністю Нр-негативних (та з попередньою ерадикацією цього збудника) ерозивно-виразкових уражень шлунка (ЕВУШ) із збереженою секреторною функцією та хворих на ХХН без ЕВУШ. Серед обстежених хворих було 56 чоловіків та 49 жінок у віці від 17 до 70 років. Хворих було розподілено на 4 групи: I групу становили 37 хворих на ХХН II-III стадії без уражень шлунка; II групу – 68 хворих на ХХН II-III стадії з наявністю ЕВУШ до лікування; III групу – 31 пацієнт ХХН II-III стадії з наявністю ЕВУШ через 3 тижні лікування без застосування мукогену; IV – 37 хворих на ХХН II-III стадії з наявністю ЕВУШ через 3 тижні лікування із застосуванням мукогену у комплексній терапії по 1 таб. 3 рази на день за 30 хв. до їжі.

При верифікації діагнозу враховувалася клінічна картина, рентгенологічні та ендоскопічні дані, результати патогістологічного (фарбування гематоксиліном і еозином) та гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка. Обов'язково досліджували швидкість клубочкової фільтрації та рівень добової протеїнурії у досліджуваних хворих.

Рівень вмісту показників простагландину E_2 (PGE_2) проводили у сироватці крові, сечі та шлунковому соці пацієнтів та оцінювали за допомогою імуноферментного методу за допомогою комерційних тест – наборів (Kit) фірми “Assay Designs, Inc.”, USA. Зразки сироватки центрифугували при 1500 об./хв. протягом 10-15 хвилин. Відокремлену сироватку забирали і використовували в імуноферментному аналізаторі (“Пікон” № 01391409).

Отримані дані оброблені статистично з використанням критерію Стьюдента. Усі показники представлені у вигляді середніх значень з їх середніми похибками ($M \pm m$). Достовірними вважали різниці при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. У результаті проведеного дослідження виявлено, що у хворих I групи рівень PGE_2 дещо знижувався у сироватці крові ($920,02 \pm 4,23$ пг/мл), але ці зміни не були вірогідними з відповідними показниками групи здорових осіб ($1050,10 \pm 2,01$ пг/мл) ($p > 0,05$). Динаміка показників II та III груп була однотипною і при її оцінці було виявлено вірогідне зниження вмісту PGE_2 сироватки крові (відповідно $520,44 \pm 3,37$ та $632,21 \pm 2,78$ пг/мл)

у порівнянні з даними показниками у здорових та I групи хворих ($p < 0,05$). А у пацієнтів IV групи рівень PGE_2 крові вірогідно зростав у порівнянні з відповідними даними II та III груп хворих ($839,47 \pm 2,34$ пг/мл) ($p < 0,05$).

При оцінці показників PGE_2 у шлунковому соці виявлено вірогідне зниження їх у пацієнтів II та III груп (відповідно $7506,13 \pm 3,21$ та $8927,41 \pm 3,26$ пг/мл) ($p < 0,05$) у порівнянні з нормою та їх вмістом у хворих без ураження шлунка (I група) (відповідно $13400,04 \pm 3,12$ та $13411,17 \pm 2,35$ пг/мл). Це вказує на те, що місцевий дефіцит PGE_2 супроводжує ЕВУШ і не корегується без вживання мукогену. Тоді, як у пацієнтів, що вживали мукоген (IV група) відмічалася значне підвищення рівня PGE_2 у шлунковому соку через 3 тижні лікування ($11256,44 \pm 2,55$ пг/мл) ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками II та III груп. Результати дослідження вмісту PGE_2 в сечі хворих показали вірогідне зниження цього показника у хворих всіх груп (I група – $480,19 \pm 2,38$; II група – $501,16 \pm 3,51$ та III група – $643,41 \pm 3,22$ пг/мл) проти здорових ($814,02 \pm 3,18$ пг/мл) ($p < 0,05$). Але необхідно зазначити, що після лікування з включенням мукогену (IV група) вміст PGE_2 в сечі хворих підвищувався ($698,14 \pm 2,11$ пг/мл) і вірогідно відрізнявся від даних показників решти досліджуваних пацієнтів ($p < 0,05$). У досліджуваних пацієнтів через 3 тижні лікування визначалося позитивні зміни з боку ШКФ (з $48,8 \pm 5,12$ мл/хв. до $59,1 \pm 4,87$ мл/хв.), а також зниження рівня добової протеїнурії (з $2,1 \pm 0,12$ до $0,99 \pm 0,10$ мл/хв.) ($p < 0,05$). Це доводить відсутність негативного впливу Мукогену на функцію нирок.

При проведенні вивчення лінійних кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками виявлено наявність прямої кореляційної залежності між вмістом PGE_2 крові та швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ($r = 0,58$) ($p < 0,05$), що доводить те, що при зниженні ШКФ внаслідок прогресування ХХН, знижується продукція нирками локального PGE_2 , що зменшує також поступлення його у загальне кров'яне русло. Також виявлено пряму кореляцію між рівнем PGE_2 шлункового соку та PGE_2 крові ($r = 0,67$) ($p < 0,05$), що можна також відповідно пояснити. Виявлено сильну обернену кореляційну залежність між показниками PGE_2 сечі та рівнем добової протеїнурії ($r = -0,78$) ($p < 0,05$), що доводить прогресуючий характер ураження нирок, що супроводжується дефіцитом місцевого за загального PGE_2 .

Отже, результати дослідження динаміки вмісту PGE_2 у крові, шлунковому соку та сечі хворих показали, що за наявності ЕВУШ вміст локального (у шлунковому соку) та загального PGE_2 значно знижений, що окрім дефіциту місцевих факторів захисту (слизовий гелій та бікарбонати) сприяє погіршенню як місцевих процесів мікроциркуляції, так і системних, на що вказує зниження загального PGE_2 . Недостатній вміст його в організмі сприяє підтриманню запалення, погіршує місцеві процеси регенерації.

У пацієнтів на ХХН II-III стадії у нашому дослідженні відмічено виражений дефіцит вмісту PGE_2 сечі та сироватці крові, що також вказує на пригнічення місцевих відновних процесів у нирках та загалом в організмі. У хворих на хронічну хворобу нирок II-III ступеня у зв'язку із наяв-

ністю морфологічних (склерозування) та функціональних порушень зменшується продукція простагландину E_2 нирками. Внаслідок цього поглиблюються ішемічні зміни судин нирки, підтримуються процеси запалення, про йшлося вище, що спричиняє прогресування ХХН.

Підсумовуючи вищевказане, можна підтвердити те, що патологічні зміни при поєднанні ХХН II-III стадії та ЕВУШ мають взаємообумовлюючий прогресуючий характер і сприяють поглибленню патологічних уражень як шлунка так і нирок.

Враховуючи виражену позитивну дію мукогену, що показано у нашому дослідженні, яка проявляється на місцевому рівні (шлунок, нирки) і на загальному (кров) внаслідок потрапляння частини препарату в незміненому вигляді в кров'яне русло, можна з успіхом використовувати даний препарат при лікуванні хворих на ХХН, поєднану з ерозивними ураженнями шлунка. Необхідно відмітити відсутність негативного впливу на функціональний стан нирок.

Таким чином, проблема вивчення механізмів прогресування взаємообумовлених патологічних зрушень у хворих на ХХН з наявністю ерозивно-виразкових уражень шлунка та ДПК є надзвичайно цікавою, недостатньо вивченою і потребує продовження активних наукових досліджень у даному напрямку.

Висновки і пропозиції:

1. За наявності ЕВУШ вміст локального (у шлунковому соку) та загального ПГЕ₂ значно знижений.

2. У пацієнтів на ХХН II-III стадії у нашому дослідженні відмічено виражений дефіцит вмісту ПГЕ₂ сечі та сироватці крові.

3. Патологічні зміни при поєднанні ХХН II-III стадії та ЕВУШ мають взаємообумовлюючий прогресуючий характер.

4. Позитивна дія мукогену, яка проявляється на місцевому рівні (шлунок, нирки) і на загальному (кров) дозволяє з успіхом використовувати даний препарат при лікуванні хворих на ХХН, поєднану з ерозивними ураженнями шлунка.

Список літератури:

1. Мойсеєнко В.О. Гастроентерологічні розлади при вторинних нефропатіях // В.О. Мойсеєнко. Актуальні проблеми нефрології (Вип. 6) / За ред. Т.Д. Никули. – К.: Задруга, 2001. – С. 236–238.
2. Рысс Е.С. Пищеварительная система / Рысс Е.С. / Лечение хронической почечной недостаточности // Под ред. С.И. Рябова // Е.С. Рысс С.И. Рябов, М.Б. Лутошкин И.Ю. Панина. – СПб.: Фолиант, 1997. – С. 11–25.
3. Резолюція 2-го з'їзду нефрологів України (Харків, 24 вересня 2005 року) // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2005. – № 4. – С. 2–5.
4. Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 2. Особливості морфологічного стану слизової оболонки шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки залежно від наявності патогенності *H.pylori*. Гол. редактор Бабак О. – Фаховий журнал ВАК України / Академія медичних наук України, Інститут гастроентерології АМН України. – К.: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 01.01.2007.
5. Annuk M. et al. Oxidative stress markers in pre-uremic patients // Clin. Nephrol. – 2005. – Vol. 56 // Fellstrom B., Akerblom O. – № 4. – P. 308–314.
6. Dean Roger T.M. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation // Fu. Schanlin, Stroker R.D. // Biochem.j. – 1997. – 324, № 1. – P. 1–18.
7. Gerardi G., Usberti M., Martini G. et al. Plasma total antioxidant capacity in hemodialyzed patients and its relationships to other biomarkers of oxidative stress and lipid peroxidation // Clin. Chem. Lab. Med. – 2004. – Vol. 40, № 2. – P. 104–110.
8. Gunstone F.D. Fatty acids and lipid chemistry. – London: Blackie Academic and Professional, 1996. 252 p.
9. Mehnert-Kay S.A. Diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections // Amer Fam Phys. – 2005, Aug 1. – V. 72, № 3. – P. 451–456.
10. Jan Galle. Oxidative stress in chronic renal failure // Nephrol. Dialysis Transplant. – 2005. – Vol. 16, № 11. – P. 2135–2137.
11. Therond P., Bonnefont-Rousselot D., Davit-Spraul A. et al. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach // Curr. Opin. Nutr. Metab. Care. – 2004. – Vol. 3, № 5. – P. 373–384.
12. Ruggenti P., Schiepati A., Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases // Lancet. – 2001. – № 357 (9268). – P. 1601–1608.
13. Yakovenko E., Anashkin V., Ivanov A. et al. The state of gastro-esophageal mucosa and Helicobacter pylori infection in chronic renal insufficiency patients after kidney transplantation // Helicobacter. – 2005. – Vol. 10. – P. 515.
14. Ruggenti P. Progression, remission, regression of chronic renal diseases/ P. Ruggenti, A. Schiepati, G. Remuzzi // Lancet. – 2001. – № 357 (9268). – P. 1601–1608.
15. Arakawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection Prostaglandin of E_2 and ulcer healing / T. Arakawa, K. Kobayashi, T. Yoshikawa, A. Tarnawski // Dig. Dis. Sci. – 1998. – Vol. 43, Suppl. – P. 5–13.
16. Yakovenko E. The state of gastro-esophageal mucosa and Helicobacter pylori infection in chronic renal insufficiency patients after kidney transplantation/ E. Yakovenko, V. Anashkin, A. Ivanov et al // Helicobacter. – 2005. – Vol. 10 – P. 515.

Пиддубна А.А., Вивсянык В.В., Яремчук И.И., Кобылянская-Васильева А.М.

Высшее государственное медицинское учреждение
«Буковинский государственный медицинский университет»

Злотар О.В.

Черновицкая областная клиническая больница

Фадеева С.И.

Львовский национальный медицинский университет имени Д. Галицкого

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Аннотация

В данной работе представлены современное состояние проблемы относительно механизмов поражения желудка у больных хронической болезнью почек (ХБП). Изложены современные взгляды ученых нефрологов и гастроэнтерологов на взаимосвязь между *Helicobacter pylori* (HP)-опосредованными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки и прогрессированием хронической болезни почек. В работе изучена динамика системного и локального содержания простагландина E_2 у больных хронической болезнью почек II и III стадии, обусловленную длительным течением хронического рецидивирующего пиелонефрита с наличием эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хронический пиелонефрит, простагландин E_2 , эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки.

Piddubna A.A., Vivsiannyk V.V., Yaremchuk I.I., Kobylanska-Vasileva A.M.

Higher State Medical Establishment «Bukovinian State Medical University»

Zlotar O.V.

Chernivtsi Regional Clinical Hospital

Fadeeva S.I.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

DIFFERENTIAL TREATMENT APPROACH LESIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Summary

This research presents the current state of problems concerning the mechanisms of gastric lesions in patients with chronic kidney disease (CKD). Presents the current views of scientists Nephrology and Gastroenterology at the correlation between *Helicobacter pylori* (HP) – mediated diseases of the stomach and duodenum and progression of chronic kidney disease. The study shows the dynamics of systemic and local content of prostaglandin E_2 in patients with chronic kidney disease stage II and III, determined by the long course of chronic or recurrent pyelonephritis with the presence of Herault zyvno-ulcerative lesions of the stomach and duodenum.

Keywords: chronic kidney disease, chronic pyelonephritis, prostaglandin E_2 , erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum, mukohen.