

Ю. Ю. Асанина, А. Н. Шишкин, Е. Е. Корсева,
А. Ш. Румянцев, А. А. Яковенко

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА, *HELICOBACTER PYLORI* И ПОКАЗАТЕЛИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

У подавляющего количества больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД), в той или иной степени развивается недостаточность питания (НП). По данным М. Уолсер [1], после пяти лет терапии ГД ее доля составляет 40–50%, с увеличением срока нахождения на ГД частота НП возрастает. У гемодиализных больных с низкими показателями маркеров питания отмечается высокая частота летальных исходов и госпитализаций [2]. Несмотря на актуальность представленной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения о механизмах развития НП у больных на ГД. Основные причины НП — это снижение потребления основных нутриентов, увеличение их потерь, метаболические нарушения, свойственные самой терминальной почечной недостаточности (ТПН), интеркуррентные заболевания, среди которых ведущую роль играют заболевания желудочно-кишечного тракта, а также влияние факторов, связанных с самой процедурой ГД [3].

Выраженный интерес среди интеркуррентных заболеваний у пациентов, получающих терапию гемодиализом, вызывает патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в связи с ее широкой распространенностью [4]. Однако на сегодняшний день полностью не раскрыты четкие механизмы влияния измененной в условиях уремии функциональной активности слизистой оболочки желудка на развитие НП.

Мнения о характере преобладающих изменений слизистой желудка у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, у разных исследователей расходятся. Часть из них утверждают о преобладании больных с эрозивно-язвенными изменениями [5; 6], другие в своих исследованиях отмечают увеличение количества поражений слизистой гастродуоденальной зоны атрофического характера [7]. В свою очередь, исследование степени инфицированности (обсемененности) *Helicobacter pylori* биопсийного материала среди гемодиализных пациентов демонстрирует довольно большой процент, слизистая желудка которых в том или ином количестве заселена этим микроорганизмом, что совпадает с общероссийской статистикой в общей популяции [8].

Цель исследования. Уточнить взаимосвязь функционального состояния слизистой оболочки желудка и выраженности персистенции *Helicobacter pylori* с основными

Шишкин Александр Николаевич — д-р мед. наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: alexshishkin@ck.ru

Асанина Юлия Юрьевна — аспирантка, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: uully@yandex.ru

Корсева Екатерина Евгеньевна — аспирантка, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: katrin-cors@inbox.ru

Яковенко Александр Александрович — канд. мед. наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; e-mail: Leptin-rulit@mail.ru

Румянцев Александр Шаликович — д-р мед. наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; e-mail: rash.56@mail.ru

© Ю. Ю. Асанина, А. Н. Шишкин, Е. Е. Корсева, А. Ш. Румянцев, А. А. Яковенко, 2013

показателями недостаточности питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Пациенты и методы. Обследованы 102 пациента с хронической болезнью почек V стадии, получающих лечение ГД, среди них 52 мужчины и 50 женщин в возрасте $49 \pm 7,7$ лет. У всех пациентов был диагностирован первичный хронический гломерулонефрит как основная причина, приведшая к терминальной почечной недостаточности, среди всех морфологических форм первичного гломерулонефрита преобладали больные с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (50,9%) ($p < 0,001$). Все больные получали лечение программным гемодиализом в течение $6,5 \pm 2,5$ лет. Лечение проводилась бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» фирм «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью $1,2-2,0$ м². Сеансы диализа проводились три раза в неделю, по 4–5,5 ч. У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение недели [9]. Для оценки нутриционного статуса использовали калиперометрию с расчетом жировой массы тела (содержание жира в организме должно составлять 10–23% от общей массы тела), окружности мышц плеча (ОМП) (нормальной считалась окружность в пределах 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см у женщин), активной массы тела [10]. Кроме того, больным выполнялась интегральная двухчастотная импедансометрия с помощью прибора КМ-АР-01 фирмы «Диамант» (Россия) с определением мышечной (нормальным считали диапазон 23,1–27% от общей массы тела) и жировой массы (нормальным считали диапазон 10–23% от общей массы тела) [10]. Оценка состояния питания больного производилась с помощью метода комплексной нутриционной оценки [10; 11]. За нормативы по потреблению основных питательных веществ были взяты нормы, рекомендованные Американской ассоциацией диетологов [12].

Всем пациентам проведено фиброгастродуоденоскопическое обследование (ФГДС) желудка. Обследование выполнялось фиброгастродуоденоскопами фирмы «Pentax» (Япония) в эндоскопическом отделении Городского диагностического консультативного центра № 1. ФГДС выполнялось натощак по общепринятой методике. Эндоскопическое описание состояния слизистой оболочки желудка и характеристику гастрита проводили в соответствии с Международной классификацией гастрита (1996) [13]. С целью объективизации результатов исследования был использован способ количественной (в баллах) оценки эндоскопических характеристик слизистой оболочки желудка — от 0 (отсутствие признака) до 3 баллов (значительная выраженность). При этом учитывались следующие характеристики: гиперемия, отек, рыхлость, ранимость, атрофия, наличие петехий, геморрагий, эрозий, язв, дуодено-гастральный рефлюкс. Во время исследования проводилась оценка кислотности (красителем Конго-рот), а также при помощи щипцов под визуальным контролем бралась биопсия из антрального отдела и тела желудка в стандартных точках [13]. Материал был использован для определения *Helicobacter pylori*-инфицированности, изучения цитологической и гистологической картины слизистой оболочки желудка. Трактовка гистологических изменений производилась согласно Сиднейской классификации гастритов (1990) [13].

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических методов при помощи пакета прикладных программ Statistica, ver 6,0. Статистически значимой считали величину двустороннего $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. По данным клинико-лабораторных показателей в целом группа характеризовалась наличием анемии легкой степени тяжести (гемоглобин, г/дл — $11,06 \pm 0,14$), гипоальбуминемией (альбумин, г/л — $29,84 \pm 0,38$), сочетающейся с уменьшением уровня общего белка (общий белок, г/л — $60,42 \pm 0,71$). Показатель общего холестерина колебался в пределах варианта нормы (холестерин, ммоль/л — $4,70 \pm 0,11$). Уровень азотемии (креатинин, до ГД, ммоль/л — $0,92 \pm 0,02$) и показатели электролитного обмена (калий, до ГД, ммоль/л — $5,29 \pm 0,05$, фосфор, до ГД, ммоль/л — $1,84 \pm 0,04$) соответствовали ТПН. Величина показателя Kt/V (Kt/V, у.е. — $1,34 \pm 0,03$) свидетельствовала об адекватности дозы ГД. Показатели кислотно-основного состояния свидетельствовали о наличии незначительного метаболического ацидоза (pH — $7,25 \pm 0,01$, BE — $-5,21 \pm 0,39$).

С учетом основных показателей состава тела группа характеризовалась следующим образом: как по данным калиперометрии, так и по результатам биоимпедансометрии у мужчин показатели жировой массы ($21,5 \pm 0,7$ и $19,2 \pm 0,7$ соответственно) не превышали предельно допустимых значений; у женщин показатели жировой массы по данным калиперометрии были незначительно повышены ($24,3 \pm 0,7$), тогда как по данным биоимпедансометрии оставались в пределах нормальных величин ($21,4 \pm 0,6$). При этом, по данным как калиперометрии, так и биоимпедансометрии у женщин объем жировой ткани был достоверно выше по сравнению с мужчинами ($p < 0,007$ и $p < 0,018$ соответственно). Показатели мышечной массы по данным калиперометрии были снижены у мужчин ($21,9 \pm 0,4$) и у женщин ($19,9 \pm 0,4$), схожие данные как у мужчин ($21,4 \pm 0,3$), так и у женщин ($21,6 \pm 0,2$) были получены и по данным биоимпедансометрии. Однако по данным калиперометрии мышечная масса была достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,001$), по данным биоимпедансометрии эти различия были недостоверны ($p > 0,05$).

При проведении оценки нутриционного статуса больных с помощью комплексного метода нутриционной оценки у всех пациентов выявлены признаки НП: НП 1-й степени определялась у 50 больных (49%), НП 2-й степени — у 48 больных (47%), 3 степень НП выявлена у 4 пациентов (4%).

Результаты оценки адекватности потребления основных питательных веществ показали, что больные, питавшиеся адекватно, составляли более половины всех обследованных (62%). Среди вариантов неадекватного питания преобладала недостаточная энергообеспеченность рациона (27%) ($p < 0,001$), недостаточное потребление белка выявлено у 5% больных, недостаточное потребления как белка, так и энергии — у 6% пациентов.

При проведении ФГДС каждому пациенту была проведена оценка атрофических изменений слизистой тела и антрального отдела желудка как визуальным методом, так и по данным морфологического обследования. По данным визуального метода оценки атрофии слизистой желудка, атрофия слизистой тела желудка 1-й степени выявлена у 42 пациентов (41%), у 17 больных (17%) выявлена атрофия слизистой тела желудка 2-й степени, атрофия слизистой тела желудка 3-й степени — у 3 пациентов (3%), при этом отсутствие атрофических изменений слизистой тела желудка определено у 40 больных (39%). Схожий процент выявляемости атрофии был получен и для ан-

трального отдела желудка. При оценке во время эндоскопии не выявлено достоверного увеличения частоты встречаемости атрофии слизистой оболочки тела желудка в зависимости от нарастания степени тяжести НП. Схожие данные были получены и для антрального отдела желудка. При этом метод оценки атрофии слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка не повлиял на характер выявленной закономерности. Также следует отметить, что частота выявляемости атрофических изменений слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка как визуальным методом, так и по данным морфологического обследования была практически одинакова. Тем не менее ряд авторов [14; 15] отмечают наличие статистически значимой разницы между заключениями эндоскописта и описаниями гистологических препаратов, в связи с чем целесообразно использование морфологического исследования как золотого стандарта для верификации диагноза атрофического гастрита [13].

Характер изменений лабораторных показателей в зависимости от степени выраженности атрофических изменений слизистой тела желудка по данным морфологического обследования представлен в таблице 1.

Таблица 1. Лабораторные показатели в зависимости от степени выраженности атрофии слизистой тела желудка по данным морфологии тела желудка

Показатели	Атрофии нет (N = 28)	Атрофия 1-й степени (N = 25)	Атрофия 2-й степени (N = 31)	Атрофия 3-й степени (N = 18)	P
Общий белок, г/л	65,2±1,2	63,0±1,1	58,0±1,0	53,4±1,4	1/3 = 0,0001 1/4 = 0,0001 2/4 = 0,0005 3/4 = 0,009
Альбумин, г/л	31,9±0,6	30,7±0,7	28,9±0,5	26,8±0,8	1/3 = 0,001 1/4 = 0,0001 2/3 = 0,002 2/4 = 0,0001 3/4 = 0,047
Холестерин, ммоль/л	4,67±0,17	4,66±0,23	4,85±0,23	4,52±0,26	НД
Креатинин, до ГД, ммоль/л	0,880±0,033	0,942±0,048	0,976±0,041	0,862±0,035	НД

При нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка, выявленных по данным морфологического исследования, отмечается достоверное снижение уровня альбумина и общего белка. Показатель общего холестерина, показатели уровня азотемии достоверно не изменились. Точно такие же взаимосвязи были выявлены при анализе изменений лабораторных показателей в зависимости от степени выраженности атрофических изменений антрального отдела желудка по данным морфологического обследования.

Характер изменений показателей нутриционного статуса в зависимости от степени выраженности атрофических изменений слизистой тела желудка по данным морфологического обследования представлен в таблице 2.

Таблица 2. Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от степени выраженности атрофии тела желудка по данным морфологического обследования

Показатели	Атрофии нет (N = 28)	Атрофия 1-й степени (N = 25)	Атрофия 2-й степени (N = 31)	Атрофия 3-й степени (N = 18)	P
ФМТ/РМТ,%	108,7±3,5	97,7±1,5	95,3±2,0	88,8±1,2	1/2 = 0,001 1/3 = 0,0001 1/4 = 0,0001 2/4 = 0,021
ИМТ, кг/м ²	24,6±0,6	23,6±0,3	22,3±0,4	20,9±0,5	1/3 = 0,001 1/4 = 0,0001 2/4 = 0,001
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	12,1±0,3	10,9±0,3	10,4±0,3	10,1±0,3	1/2 = 0,021 1/3 = 0,0001 1/4 = 0,0001
Жировая масса по данным калиперометрии,%	26,5±0,9	23,8±0,7	21,7±0,9	18,1±0,6	1/2 = 0,026 1/3 = 0,0001 1/4 = 0,0001 2/4 = 0,0001 3/4 = 0,007
ОМП по данным калиперометрии, см	22,4±0,4	22,3±0,4	20,3±0,4	17,6±0,5	1/3 = 0,001 1/4 = 0,0001 2/3 = 0,002 2/4 = 0,0001
Жировая масса по данным биоимпедансометрии,%	23,6±0,8	20,7±0,7	18,8±0,7	16,6±0,8	1/2 = 0,013 1/3 = 0,0001 1/4 = 0,0001 2/4 = 0,001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии,%	22,6±0,3	21,3±0,3	21,3±0,3	20,3±0,2	1/2 = 0,001 1/3 = 0,004 1/4 = 0,004 3/4 = 0,036

При нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования выявлено достоверное снижение всех основных антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным как калиперометрии, так и биоимпедансометрии. Схожие взаимосвязи были выявлены и при анализе влияния степени выраженности атрофических изменений антрального отдела желудка по данным морфологического обследования на основные антропометрические показатели и показатели состава тела, полученные по данным как калиперометрии, так и биоимпедансометрии.

Данные о влиянии обсемененности *Helicobacter pylori* (Hр) на основные лабораторные показатели представлены в таблице 3.

Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели в зависимости от обсемененности *Helicobacter pylori* (Hр)

Показатели	<i>Helicobacter pylori</i> нет (N = 23)	<i>Helicobacter pylori</i> есть (N = 79)	<i>P</i>
Общий белок, г/л	64,0±1,4	59,3±0,7	0,006
Альбумин, г/л	31,0±0,6	29,4±0,4	НД
Холестерин, ммоль/л	4,9±0,2	4,6±0,1	НД
Креатинин, до ГД, ммоль/л	0,949±0,039	0,913±0,024	НД

Наличие инфекции Hр в слизистой желудка приводит к достоверному снижению уровня общего белка сыворотки крови ($p < 0,006$), при этом присутствие Hр в слизистой желудка достоверно не влияет на уровень альбумина сыворотки крови ($p > 0,05$). Показатель общего холестерина, показатели уровня азотемии достоверно не изменились в зависимости от обсемененности слизистой желудка Hр ($p > 0,05$).

Характер изменений антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии в зависимости от обсемененности *Helicobacter pylori* (Hр) представлен в таблице 4.

Таблица 4. Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от обсемененности *Helicobacter pylori* (Hр)

Показатели	<i>Helicobacter pylori</i> нет (N = 23)	<i>Helicobacter pylori</i> есть (N = 79)	<i>P</i>
ФМТ/РМТ,%	106,0±3,6	96,2±1,3	0,002
ИМТ, кг/м ²	24,3±0,5	22,7±0,3	0,016
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	11,7±0,4	10,8±0,2	0,053
Жировая масса по данным калиперометрии,%	25,9±1,1	22,0±0,5	0,001
ОМП по данным калиперометрии, см	22,1±0,5	20,6±0,3	0,029
Жировая масса по данным биоимпедансометрии,%	23,2±1,0	19,3±0,4	0,0005
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии,%	22,3±0,3	21,2±0,2	0,013

Наличие *Helicobacter pylori* (Hр) приводит к достоверному снижению всех основных антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным как калиперометрии, так и биоимпедансометрии.

Итак, в ходе проведенного исследования выявлено достоверное снижение основных лабораторных показателей нутриционного статуса по мере нарастания степени

выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, выявленных по данным морфологического обследования. Также обнаружено достоверное ухудшение основных антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от прогрессирования атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Аналогичные изменения основных лабораторных показателей нутриционного статуса и основных антропометрических показателей и показателей состава тела отмечаются в зависимости от обсемененности слизистой желудка *Helicobacter pylori*. Выявление этих взаимосвязей может свидетельствовать о значимой роли состояния слизистой оболочки желудка и персистенции НР-инфекции в развитии недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом. При этом необходимо учитывать эндокринные функции слизистой оболочки желудка, а она выступает основным сайтом синтеза орексигенного гормона грелина. В ряде недавних работ [16; 17] отмечается негативная корреляция между выраженностью атрофического процесса в желудке и уровнем циркулирующего грелина плазмы.

Полученные нами данные требуют дальнейших исследований для уточнения патогенетических механизмов влияния функционального состояния слизистой оболочки желудка на развитие недостаточности питания у гемодиализных пациентов. Одним из перспективных направлений по выявлению данных механизмов может стать изучение особенностей синтеза орексигенного гормона грелина слизистой оболочки желудка в зависимости от ее функционального состояния в условиях уремии.

Литература

1. *Walser M.* Dialysis and protein malnutrition // *Kidney Int.* 1999. Vol. 56 (1). P. 353.
2. *Beto J.A., Bansal V.K., Hart S.* et al. Hemodialysis prognostic nutrition index as a predictor for morbidity and mortality in hemodialysis patients and its correlation to adequacy of dialysis // *J. Renal. Nutr.* 1999. Vol. 9 (1). P. 2–8.
3. *Hakim R.M., Levin M.* Malnutrition in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 1993. Vol. 21. P. 125–137.
4. *Stenvinkel P., Heimburger O., Lindholm B.* et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure. Evidence for relationships between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA syndrome) // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15 (7). P. 953–960.
5. *Nardone G., Rocco A., Fiorillo M.* Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with and without chronic renal failure // *Helicobacter.* 2005. Vol. 10 (1). P. 53–58.
6. *Cano A.E., Neil A.K., Kang J.Y.* et al. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102 (9). P. 1990–1997.
7. *Kawashima J., Ohno H., Sakurada T.* et al. Circulating acylated ghrelin level decreases in accordance with the extent of atrophic gastritis // *J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 44. P. 1046–1054.
8. *Матюшечкин Е.В., Шишкин А.Н., Серебряная Н.Б., Кареев В.Е., Тимоховская Г.Ю.* Цитокиновый статус и клиничко-морфологические особенности гастродуоденальной зоны у больных, получающих заместительную почечную терапию // *Нефрология.* 2007. Т. 11 (4). С. 64–68.
9. *Румянцев А.Ш., Кучер А.Г., Костерева Е.М.* и др. Применение пищевых дневников на гемодиализе // Сборник материалов рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России. 16 мая 1996 г. Санкт-Петербург, Россия. СПб., 1996. С. 55.
10. Руководство по диетологии / под ред. А. Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2001. 544 с.
11. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva (Switzerland): World Health Organization. 2003. P. 54–61.
12. *Beto J.A., Bansal V.K.* Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: integrating clinical practice guidelines // *J. of the Am dietetic association* (Chicago). 2004. Vol. 104 (3). P. 404–409.
13. *Dixon M.F., Genta R.M., Yardly J.F., Correa P.* The participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis. The up-dated Sydney systems // *Am. J. Surg. Pathol.* 1996. Vol. 20. P. 1161–1181.

14. *Wee A., Kang J. Y., Ho M. S. et al.* Gastroduodenal mucosa in uraemia: endoscopic and histological correlation and prevalence of helicobacter-like organisms // *Gut*. 1990. Vol. 31 (10). P. 1093–1096.
15. *Nieves M., Sulbarán J., Gaona C. et al.* Gastroduodenitis and *Helicobacter pylori* in uremic patients // *GEN*. 1992. Vol. 46 (2). P. 113–120.
16. *Deboer M. D., Zhu X., Levasseur P. R. et al.* Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile // *Endocrinology*. 2008. Vol. 149 (2). P. 827–835.
17. *Barazzoni R., Zhu X., Deboer M. et al.* Combined effects of ghrelin and higher food intake enhance skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity and AKT phosphorylation in rats with chronic kidney disease // *Kidney Int*. 2010. Vol. 77 (1). P. 23–28.

Статья поступила в редакцию 5 декабря 2012 г.