

ДИНАМІКА СИСТЕМОГО ТА ЛОКАЛЬНОГО ВМІСТУ ПРОСТАГЛАНДИНУ E₂ ПІД ВПЛИВОМ КУРСОВОГО ЗАСТОСУВАННЯ МУКОГЕНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК II-III СТУПЕНЯ З НАЯВНІСТЮ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, хронічний пієлонефрит, простагландин E₂, ерозивно-виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, мукоген.

Резюме. У даній роботі подано сучасний стан проблеми щодо механізмів ураження шлунка у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). Викладено сучасні погляди вчених нефрологів та гастроентерологів на взаємозв'язок між *Helicobacter pylori* (HP)-опосередкованими ураженнями шлунка та дванадцятипалої кишки і прогресуванням хронічної хвороби нирок. У роботі вивчено динаміку системного й локального вмісту простагландину E₂ у хворих на хронічну хворобу нирок II та III стадії, обумовлену тривалим перебігом хронічного рецидивуючого пієлонефриту з наявністю ерозивно-виразкових уражень шлунка й дванадцятипалої кишки та їх зміни під впливом курсового застосування мукогену.

Вступ

Необхідно визнати, що сьогодні проблема вивчення та лікування поєднаної патології залишається однією з найбільш пріоритетних у багатьох галузях медичної науки. Зокрема, інтерес до вивчення ерозивно-виразкових уражень гастроудоденальної ділянки та нирок обумовлюється низкою передумов. Так, виразкова хвороба та хронічний гастрит, а також і хронічний пієлонефрит належать до патологій, що традиційно мають значне розповсюдження в популяції людей та тенденцію до зростання захворюваності [3,6]. Всі процеси, що відбуваються в шлунку під впливом HP 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.

На сьогоднішній день загально визнаною є концепція про те, що простагландини, зокрема PGE₂, PGI₂, спроможні сприяти реабілітації пошкодженої слизової оболонки шлунка (СОШ), позитивно впливаючи на морфологічні зміни, регрес перебудовних змін, стан ПОЛ, проліферативну активність епітеліоцитів та глибину залягання HP – тобто одночасно впливати на кілька ланок патогенезу [6,7].

У хворих на ХХН із наявністю ерозивно-виразкових уражень шлунка та ДПК спостерігається посилення виділення медіаторів запалення – ренальних простаноідів (простагландини і

тромбоксани), арахідонової кислоти, гістаміну та брадикініну тощо. Деякі з них, особливо PGE₂, сприяють посиленню виділення слизу у СОШ та деякі інші ефекти, які широко обговорюються в літературі та викликають суперечливі висновки [1,7].

Відповідь слизової оболонки лоханок та чашечок нирок на патогенні властивості мікроорганізмів, як і при обсіменінні слизової оболонки шлунка HP, характеризується активацією прозапальних цитокінів крові (попередників арахідонової кислоти), макрофагів (тучні клітини або лаброцити), лімфоцитів, нейтрофілів та моноцитів, що сприяє експресії медіаторів запалення – ренальних простаноідів (простагландинів зокрема простагландину E₂ і тромбоксанів), арахідонової кислоти [9].

Простаноїди відіграють важливу роль у детермінації структурно – функціонального стану нирок і шлунка, в патогенезі розвитку нефропатій, індукованих екстраренальними факторами (синдром системної відповіді на запальний процес в нирках) [3,8].

Ренальні простаноїди (простагландини і тромбоксани) беруть участь в регуляції ниркової гемодинаміки, тубулярного транспорту іонів, а також секреції реніну. Крім того, вони можуть бути активними учасниками, медіаторами запалення при дії пошкоджуючих факторів (прозапальних речовин, токсичних змін при ХХН) [2,3,4,9].

У нирках експресуються дві форми циклоок-

сигеназ (ЦОГ):

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

ЦОГ – 1 синтезується в організмі постійно при нормальних умовах і забезпечує продукцію простагландинів PGE₂, PGI₂, покращуючи захисні властивості слизової оболонки шлунка [7,9]. PGE₂ збільшує секрецію слизового гелю і бікарбонатів, пригнічує секрецію соляної кислоти. PGI₂ підтримує оптимальний рівень гемодинаміки в мікроциркуляторному руслі, нормалізує стан мембран лаброцитів і лізосом, регулює функцію епітелію судин, активує проліферацію клітин у 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].

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, які спричиняють посилення ішемії, гіпоксії тканин уражених органів, активацію тромбоцитарної ланки гемостазу), які 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 нормі і, зокрема, беруть участь у захисті шлунка від факторів агресії (посилення виділення слизу, екскреція бікарбонатів, тощо).

Мета дослідження

Вивчити динаміку системного та локального вмісту простагландину E₂ 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.

Матеріал та методи

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 в 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 еозинном) та гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка. Обов'язково досліджували швидкість клубочкової фільтрації та рівень добової протеїнурії в досліджуваних хворих.

Рівень вмісту показників простагландину E₂ (ПGE₂) проводили в сироватці крові, сечі та шлунковому соці пацієнтів та оцінювали за допомогою імуноферментного методу з використанням 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±m). Достовірними вважали різниці при p<0,05.

Обговорення результатів дослідження

У результаті проведеного дослідження виявлено, що у хворих I групи рівень ПGE₂ дещо знижувався в сироватці крові (920,02 ± 4,23 пг/мл), але ці зміни не були вірогідними з відповідними показниками групи здорових осіб (1050,10 ± 2,01 пг/мл) (p>0,05). Динаміка показників II та III груп була однотипною і при її оцінці було виявлено вірогідне зниження вмісту ПGE₂ сироватки крові (відповідно 520,44±3,37 та 632,21±2,78 пг/мл) у порівнянні з даними показниками в здорових та I групи хворих (p<0,05). А в пацієнтів IV групи рівень ПGE₂ крові вірогідно зростав у порівнянні з відповідними даними II та III груп хворих (839,47±2,34 пг/мл) (p<0,05). Динаміку вмісту ПGE₂ в крові досліджуваних хворих показано на рис. 1.

При оцінці показників ПGE₂ в шлунковому соці виявлено вірогідне зниження їх у пацієнтів II та III груп (відповідно 7506,13±3,21 та 8927,41±3,26

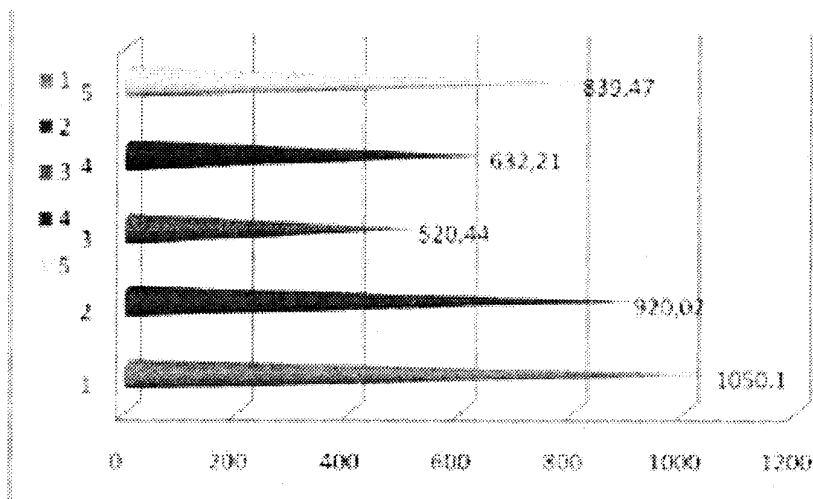


Рис. 1. Динаміка вмісту ПГЕ₂ у сироватці крові хворих на ХХН II-III стадії з ЕВУШ (пг/мл)

1. Практично здорові
2. Хворі на ХХН II-III ст. без уражень шлунка
3. Хворі на ХХН II-III ст з наявністю ЕВУШ до лікування
4. Хворі на ХХН II-III ст. через 3 тижні лікування без включення мукогену
5. Хворі на ХХН II-III ст. через 3 тижні з включенням мукогену

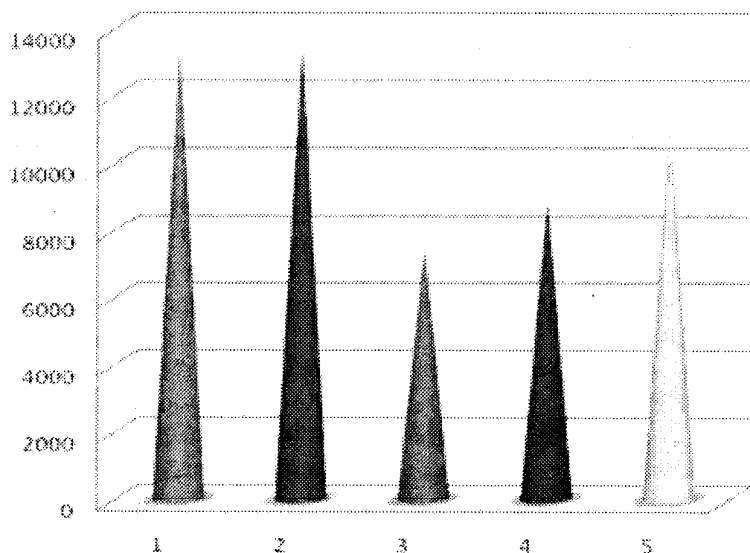


Рис. 2. Динаміка вмісту ПГЕ₂ у шлунковому соку хворих на ХХН II-III стадії з ЕВУШ (пг/мл)

1. Практично здорові
2. Хворі на ХХН II-III ст. без уражень шлунка
3. Хворі на ХХН II-III ст з наявністю ЕВУШ до лікування
4. Хворі на ХХН II-III ст. через 3 тижні лікування без включення мукогену
5. Хворі на ХХН II-III ст. через 3 тижні з включенням мукогену

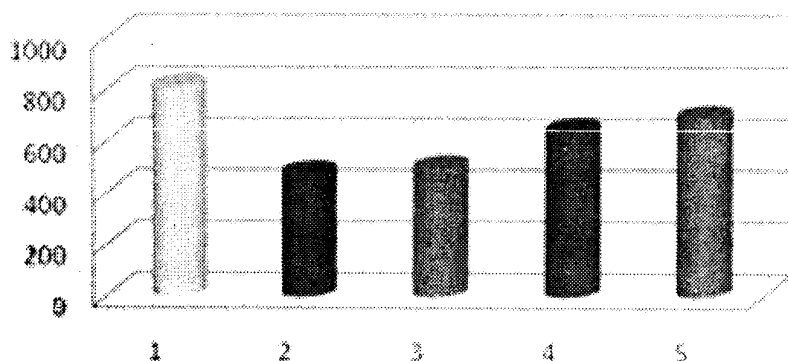


Рис. 3. Динаміка вмісту ПГЕ₂ у сечі хворих на ХХН II-III стадії з ЕВУШ (пг/мл)

1. Практично здорові
2. Хворі на ХХН II-III ст. без уражень шлунка
3. Хворі на ХХН II-III ст з наявністю ЕВУШ до лікування
4. Хворі на ХХН II-III ст. через 3 тижні лікування без включення мукогену
5. Хворі на ХХН II-III ст. через 3 тижні з включенням мукогену

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 ППЕ₂ супроводжує ЕВУШ і не корегується без вживання мукогену. Тоді, як у пацієнтів, що вживали мукоген (IV група) відмічалось значне підвищення рівня ППЕ₂ в шлунковому соку через 3 тижні лікування ($11256,44 \pm 2,55$ пг/мл) ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками II та III груп (рис. 2). Результати дослідження вмісту ППЕ₂ 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 ППЕ₂ в сечі хворих підвищувався ($698,14 \pm 2,11$ пг/мл) і вірогідно відрізнявся від даних показників решти досліджуваних пацієнтів ($p < 0,05$) (рис. 3). У досліджуваних пацієнтів через 3 тижні лікування проявилися 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 дослідженими показниками виявлено наявність прямої кореляційної залежності між вмістом ППЕ₂ крові та швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ($r = 0,58$) ($p < 0,05$), а це засвідчує, що при зниженні ШКФ внаслідок прогресування ХХН, знижується продукція нирками локального ППЕ₂, який зменшує також поступлення його в загальне кров'яне русло. Також виявлено пряму кореляцію між рівнем ППЕ₂ шлункового соку та ППЕ₂ крові ($r = 0,67$) ($p < 0,05$), який можна також відповідно пояснити. Виявлено сильну обернену кореляційну залежність між показниками ППЕ₂ сечі та рівнем добової протеїнурії ($r = -0,78$) ($p < 0,05$), який доводить прогресуючий характер ураження нирок, що супроводжується дефіцитом місцевого за загального ППЕ₂.

Отже, результати дослідження динаміки вмісту ППЕ₂ в крові, шлунковому соку та сечі хворих показали, що за наявності ЕВУШ вміст локального (у шлунковому соку) та загального ППЕ₂ значно знижений, що окрім дефіциту місцевих факторів захисту (слизовий гель та бікарбонати) сприяє погіршенню як місцевих процесів мікроциркуляції, так і системних, на що вказує зниження загального ППЕ₂. 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 ППЕ₂ 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 наявністю морфологічних (склерозування) та функціональних порушень, зменшується продукція простагландину E₂ нирками. Внаслідок цього поглиблюються ішемічні зміни судин нирки, підтримуються процеси запалення, про що йшлося вище, яке 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 в нашому дослідженні, яка проявляється на місцевому рівні (шлунок, нирки) і на загальному (кров) внаслідок потрапляння частини зазначеного засобу в незміненому вигляді в кров'яне русло, можна з успіхом використовувати зазначений засіб 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

У хворих на ХХН II – III ст. за наявності ЕВУШ вміст локального (у шлунковому соку) та загального ППЕ₂ значно знижений, а також у пацієнтів на ХХН II-III стадії у нашому дослідженні відмічається виражений дефіцит вмісту ППЕ₂ сечі та сироватці крові.

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

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.

Перспективи подальших досліджень

Буде досліджений патогенетичний механізм терапевтичної дії мукогену.

Література

1. Мойсєнко В.О. Гастроентерологічні розлади при вторинних нефропатіях // В.О. Мойсєнко Актуальні пробле-

ми нефрології (Вип. 6) / За ред. Т.Д. Никули. – К.: Задруга, 2001. – С. 236-238.

2. Рысс Е.С., Пищеварительная система / Е.С. Рысс, / Лечение хронической почечной недостаточности // Под ред. С.И. Рябова. – СПб.: // Е.С. Рысс С.И. Рябов, М.Б. Лутошкин И.Ю. Панина // 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.-N2. 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. Лукичев Б.Г., Выведение уремических токсинов через желудочно-кишечный тракт /Б.Г. Лукичев, И.Ю. Панина // Нефрология. –2001.–Т.5, № 2.–С. 7-12

6. Никула Т.Д. Хронічна ниркова недостатність. /Т.Д. Никула/ - К.:Задруга, 2001. – 516 с.

7. Ruggenti P. Progression, remission, regression of chronic renal diseases/ P. Ruggenti, A. Schiepati, G. Remuzzi // Lancet. – 2001. – № 357 (9268). – P. 1601-1608.

8. Arakawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection Prostaglandin of E₂ and ulcer healing / T. Arakawa K. Kobayashi, T.Yoshikawa, A.Tarnawski // Dig. Dis. Sci. – 1998. – Vol.43, Suppl. – P.5S-13S.

9. 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.

ДИНАМИКА СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНА E₂ ПОД ВЛИЯНИЕМ МУКОГЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК II-III СТАДИИ С НАЛИЧИЕМ ПОРАЖЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

В.В. Вівсянник

Резюме. В данной работе представлено 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 E₂ у больных хронической болезнью почек II и III стадии, обусловленную длительным течением хронического рецидивирующего пиелонефрита с наличием эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки и ее изменения при курсовом применении мукогена.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хронический пиелонефрит, простагландин E₂, эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, Мукоген.

DYNAMICS OF SYSTEMIC AND LOCAL PROSTAGLANDIN E₂ CONTENT UNDER MUKOHENE INFLUENCE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE II-III DEGREE WITH THE PRESENCE OF GASTRODUODENAL AREA LESIONS

Vivsiannyk V.V.

Abstract. This paper presents the current state of problems concerning the mechanisms of gastric lesions in patients with chronic kidney disease (CKD). The up-to date views of the scientists in Nephrology and Gastroenterology on the relationship between *Helicobacter pylori* (HP)-mediated diseases of the stomach and duodenum and progression of chronic kidney disease are stated. The paper has studied the dynamics of systemic and local content of prostaglandin E₂ in patients with chronic kidney disease stages II and III, stipulated by the lingering course of chronic or recurrent pyelonephritis with the presence of erosive-ulcerative lesions of the stomach and duodenum and their changes under the influence of mucogen usage

Key words: chronic kidney disease, chronic pyelonephritis, prostaglandin E₂, erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum, mucogen.

Bukovinian State Medical University

Clin. and expir. pathol. - 2011. - Vol.10, №4(38). - P.24-28

Надійшла до редакції 17.08.2011

Рецензент - проф. О.І.Волошин

© В.В. Вівсянник, 2011