А.А. ЯКОВЕНКО ¹, к.м.н., А.Г. БОРИСКИН ¹, к.м.н., А.Ш. РУМЯНЦЕВ ², д.м.н., профессор, М.В. СТЕПИНА ³, В.М. СОМОВА ⁴

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ «Брянскфарм», дневной стационар диализа, Брянск

⁴ Поликлиника №48, Санкт-Петербург

Исследование выполнено на базе кафедры нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург.

РОЛЬ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *HELICOBACTER PYLORI* В КОРРЕКЦИИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

Цель исследования. Оценить вклад эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* в коррекцию белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов на гемодиализе. **Пациенты и методы.** Обследовано 102 пациента, получающих лечение хроническим гемодиализом, среди них 52 мужчины и 50 женщин в возрасте $49 \pm 7,7$ года. Всем больным была выполнена фиброгастродуоденоскопия с биопсией из антрального отдела и тела желудка и определением инфицированности *Helicobacter pylori* (Hp). Состояние питания и компонентный состав тела больного оценивались с помощью метода комплексной нутриционной оценки, калиперометрии, биоимпедансометрии. Определение уровня ацил-грелина сыворотки крови проводилось посредством метода иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (Spi-bio, Montignyle Bretonneux, Франция). Всем пациентам с положительным результатом на Hp была проведена 14-дневная трехкомпонентная эрадикационная терапия: амоксициллин 1000 мг/сут, кларитромицин 500 мг/сут, пантопразол 80 мг/сут. **Результаты.** В ходе проведенного исследования продемонстрировано ухудшение ряда основных показателей нутриционного статуса в зависимости от наличия *Helicobacter pylori*. Уровень ацил-грелина сыворотки крови у пациентов с обсемененностью слизистой оболочки желудка Hp был снижен. После 14-дневной эрадикационной терапии Hp отмечалось улучшение основных нутриционных показателей и увеличение концентрации ацил-грелина. **Заключение.** Проведение эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* можно считать одним из дополнительных методов коррекции БЭН у Hp-положительных гемодиализных больных.

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, эрадикационная терапия, *Helicobacter pylori*, гемодиализ, ацил-грелин.

A.A. YAKOVENKO ¹, PhD in medicine, A.G. BORISKIN ¹, PhD in medicine, A.S. RUMYANTSEV ², MD, Prof., M.V. STEPINA³, V.M. SOMOVA ⁴

¹ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

² Saint-Petersburg State University

³ Bryanskpharm, Day Dialysis Inpatient Department, Bryansk

⁴ Polyclinic No.48, Saint-Petersburg

ROLE OF ERADICATION THERAPY OF *HELICOBACTER PYLORI* IN CORRECTION OF PROTEIN-ENERGY INSUFFICIENCY IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

The aim of the study. To evaluate the contribution of eradication therapy of *Helicobacter pylori* to the correction of protein-energy wasting (PEW) in patients on hemodialysis. **Patients and methods.** 102 patients with end-stage renal disease receiving chronic hemodialysis, among which 52 men and 50 women aged 49 ± 7.7 years. All patients was performed endoscopy with biopsy of antrum and body of the stomach and the determination of infection of *Helicobacter pylori*. The nutritional status and composition of the patient's body was estimated using the method of a comprehensive nutritional evaluation, caliperometry, bioimpedance analysis body composition. Determining the level of acyl-ghrelin serum was performed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial kits (Spi-bio, Montignyle Bretonneux, France). All patients with a positive Hp result received 14-day three-component eradication therapy: amoxicillin 1000 mg/day, clarithromycin 500 mg/day, pantoprazole 80 mg/day. **Results.** In the course of the study demonstrated the deterioration of some key indicators of nutritional status based on the presence of *Helicobacter pylori* (HP). The level of acyl-ghrelin serum in patients with HP colonization was reduced. After the 14 days of eradication therapy of HP we saw improvements in key nutrition indicators and increase the concentration of acyl-ghrelin. **Conclusion.** Eradication therapy *Helicobacter pylori* can be considered as an additional method of PEW correction in Hp-positive hemodialysis patients.

Keywords: protein-energy wasting, eradication therapy, *Helicobacter pylori*, hemodialysis, acyl-ghrelin.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем современной заместительной почечной терапии является развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом [1]. После пяти лет терапии хроническим гемодиализом доля боль-

ных с БЭН составляет около 50% и продолжает нарастать в дальнейшем [1]. Состояние питания является одним из независимых прогностических факторов заболеваемости и смертности у данной когорты больных [2]. При наличии признаков БЭН риск смертности гемодиализных больных увеличивается на 27% [3]. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует

единой точки зрения на механизмы развития и методы коррекции БЭН у гемодиализных больных.

Основными механизмами развития БЭН являются: снижение потребления основных нутриентов, увеличение их потерь, метаболические нарушения, свойственные самой терминальной почечной недостаточности, интеркуррентные заболевания, среди которых ведущую роль играют заболевания желудочно-кишечного тракта, а также влияние факторов, связанных с самой процедурой гемодиализа [4].

Патология желудочно-кишечного тракта встречается практически у 90% пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом, наибольший интерес при оценке влияния патологии ЖКТ на развитие БЭН представляет изучение роли обсемененности слизистой оболочки желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* (*Hp*), которая встречается более чем у 50% гемодиализных больных [5]. Хорошо изучена последовательность структурных изменений СОЖ, возникающих при ее колонизации *Hp* (так называемый «каскад Correa») [5]. *Helicobacter pylori* благодаря наличию ферментативной активности (уреазной, фосфолипазной и т.д.), а также способности вырабатывать цитотоксины, приводит к повреждению эпителиальных клеток СОЖ и запускает каскад иммуновоспалительных реакций, ведущих к развитию атрофических изменений СОЖ. При атрофических изменениях СОЖ отмечается снижение функциональной активности «Х/А-подобных клеток», секретирующих орексигенный гормон – грелин (ацил-грелин), основной функцией которого является воздействие на дугообразное ядро гипоталамуса, благодаря чему осуществляется регуляция аппетита. В последние годы было установлено, что ацил-грелин оказывает и другие эффекты анаболического характера: способствует нарастанию мышечной массы, повышает в крови уровень глюкозы и гормона роста, блокирует ингибирующий эффект инсулина на глюконеогенез [6]. В ряде исследований продемонстрировано снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови у пациентов, получающих лечение гемодиализом, на фоне атрофических изменений и *Hp*-инфекции СОЖ [7].

Принимая во внимание широкое распространение *Hp*-инфекции у гемодиализных больных и ее роль в развитии атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, ведущих к снижению продукции ацил-грелина, представляется целесообразным более детальное изучение влияния *Hp* на патогенез БЭН и оценка роли эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* как метода коррекции БЭН у гемодиализных больных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить вклад эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* в коррекцию белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 102 пациента с ТПН, получающих лечение программным ГД, среди них 52 мужчины и 50 жен-

щин в возрасте $49 \pm 7,7$ года. У всех пациентов основным заболеванием был первичный хронический гломеруло-нефрит, подтвержденный морфологически. Средняя длительность ГД составила $6,5 \pm 2,5$ года. Применяли бикарбонатный ГД на аппаратах «искусственная почка» фирмы Fresenius с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, использовали капиллярные диализаторы с площадью $1,2-2,0$ м². Сеансы диализа проводили три раза в неделю по 4,0–5,5 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. Калиперометрию использовали для оценки состояния жировой (нормальным считали содержание жира в организме 10–23% от общей массы тела) и мышечной массы тела с расчетом окружности мышц плеча (ОМП) (нормальной считали окружность в пределах 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см у женщин), активной массы тела. Кроме того, больным выполняли интегральную двухчастотную импедансометрию 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) [8]. Оценку состояния питания больного производили с помощью метода комплексной нутриционной оценки [8]. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали рекомендации ERBP (European Renal Best Practice) [8].

Всем пациентам проводили фиброгастродуоденоскопическое обследование (ФГДС) желудка до и после (через 8 недель) эрадикационной терапии *Hp*. Обследование выполняли фиброгастродуоденоскопами фирмы Pentax (Япония). Исследование выполняли натошак по общепринятой методике. Эндоскопическое описание состояния слизистой оболочки желудка и характеристику гастрита проводили в соответствии с OLGA – Operative Link for Gastritis [9], во время исследования также проводили оценку кислотности (красителем Конго-рот) и при помощи щипцов под визуальным контролем брали биопсию из антрального отдела и тела желудка в стандартных точках. Материал был использован для определения *Hp*-инфицированности, изучения цитологической и гистологической картины слизистой оболочки желудка. Трактовку гистологических изменений производили согласно OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment. Наличие *Hp* определяли при помощи инвазивных диагностических методик: по наличию уреазной активности в гастробиоптате с помощью быстрого уреазного теста, цитологически – микроскопией мазков-отпечатков, окрашенных по методу Романовского – Гимзы. Всем пациентам с положительным результатом на *Hp* была проведена 14-дневная трехкомпонентная эрадикационная терапия: амоксициллин 1000 мг/сут, кларитромицин 500 мг/сут, пантопразол 80 мг/сут [10]. Определение уровня ацил-грелина сыворотки крови проводили посредством мето-

да иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (Spi-bio, Montigny Bretonneux, Франция) в соответствии с инструкцией производителя. Диапазон нормального значения уровня ацил-грелина сыворотки крови составлял $70,70 \pm 4,06$ пг/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ STATISTICA Ver. 8.0 (StatSoft, Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам комплексного метода нутриционной оценки у всех 102 пациентов были выявлены признаки БЭН: 1-й степени – у 50 больных (49%), БЭН 2-й степени – у 48 больных (47%), БЭН 3-й степени – у 4 пациентов (4%). Результаты оценки адекватности потребления основных питательных веществ свидетельствовали, что больные, питавшиеся адекватно, составляли большую часть всех обследованных больных – 97 (95%). У 5 (5%) пациентов были выявлено неадекватное потребление основных нутриентов, в связи с чем они были исключены из дальнейшего исследования. На протяжении всего исследования строго контролировалась приверженность пациентов

рекомендованному рациону. Оставшимся в исследовании 97 пациентам была проведена ФГДС. По данным морфологического обследования атрофия слизистой тела желудка была выявлена у 71 (73%) пациента. Сходный процент выявляемости атрофии слизистой оболочки был получен и для антрального отдела желудка.

Доля пациентов, у которых было выявлено наличие *Нр* – 75 (77%), более чем в 3 раза превышала долю пациентов – 22 (23%) с отрицательным результатом теста ($\chi^2 = 16,6$, $p < 0,0001$). Характер изменений основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии в зависимости от обсемененности *Нр*, представлен в таблице 1.

Снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови ниже нормальных значений выявлено у 68 больных (70%) – $53,6 \pm 16,1$ пг/мл, у 29 пациентов (30%) была выявлена нормальная концентрация гормона – $69,1 \pm 2,5$ пг/мл. В среднем уровень ацил-грелина сыворотки крови составил $55,4 \pm 2,6$ пг/мл, без превалирования по половому признаку (у женщин – $58,4 \pm 3,7$ пг/мл, у мужчин – $52,5 \pm 3,7$ пг/мл, $p = 0,271$). Достоверной взаимосвязи между концентрацией ацил-грелина и длительностью диализного лечения ($p = 0,837$) не выявлено.

У пациентов с обсемененностью СОЖ *Нр* отмечалось статистически значимое снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови (ANOVA $F = 7,255$, $p = 0,008$).

Всем 75 пациентам с положительным результатом на *Нр* была проведена 14-дневная трехкомпонентная эрадикационная терапия: амоксициллин 1 000 мг/сут, кларитромицин 500 мг/сут, пантопразол 80 мг/сут. Через 8 недель при выполнении контрольной ФГДС для оценки эффективности эрадикационной терапии у 70 пациентов был получен отрицательный результат теста на *Нр*, у 5 пациентов наличие *Нр* сохранялось ($\chi^2 = 125,6$, $p < 0,0001$). Все пациенты с повторным положительным

тестом на *Нр* были исключены из дальнейшего исследования.

Пациенты с отрицательным повторным тестом на *Нр* активно наблюдались на протяжении 12 месяцев, у каждого оценивали адекватность потребления основных нутриентов, а каждые 6 месяцев проводили контроль основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, а также уровня ацил-грелина сыворотки крови. Характер изменений уровня ацил-грелина, основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии до и после эрадикационной терапии *Нр*, представлен в таблице 2.

Таблица 1. Характер изменений основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии в зависимости от обсемененности *Helicobacter pylori*

Показатели	<i>Helicobacter pylori</i> нет (n = 22)	<i>Helicobacter pylori</i> есть (n = 75)	P
Общий белок, г/л	$64,0 \pm 7,0$	$59,3 \pm 6,9$	0,006
Трансферрин, г/л	$1,96 \pm 0,38$	$1,67 \pm 0,31$	0,001
ФМТ/РМТ, %	$106,0 \pm 17,3$	$96,2 \pm 12,2$	0,002
ИМТ, кг/м ²	$24,3 \pm 2,8$	$22,7 \pm 2,8$	0,016
Жировая масса по данным калиперометрии, %	$25,9 \pm 5,5$	$22,0 \pm 4,9$	0,001
ОМП по данным калиперометрии, см	$22,1 \pm 2,8$	$20,6 \pm 2,9$	0,029
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	$23,2 \pm 4,9$	$19,3 \pm 4,4$	0,0005
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	$22,3 \pm 1,7$	$21,2 \pm 1,8$	0,013

Обсуждение. *Нр* является одним из значимых патогенетических факторов развития атрофических изменений СОЖ. Сопоставляя данные о патогенетической роли ацил-грелина в развитии БЭН и широком распространении *Нр*-инфекции и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, сопровождающихся снижением продукции ацил-грелина, у больных, получающих лечение ГД, нами была принята попытка изучения непосредственного влияния обсемененности СОЖ *Нр* на развитие БЭН у когорты гемодиализных больных.

У 97 гемодиализных пациентов с наличием *Нр* выявлено значимое снижение уровня ряда основных показателей нутриционного статуса, включавших как белковые компоненты сыворотки крови (общий белок, трансферрин), так и компоненты состава тела (жировая и мышечная масса по данным биоимпедансометрии). Одновременно у них отмечалось также значимое снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови. Вместе с тем после успешно проведенной 14-дневной эрадикационной терапии *Нр* продемонстрирован статистически значимый рост уровня ацил-грелина сыворотки крови и основных показателей нутриционного статуса – альбумина и трансферрина сыворотки крови, жировой и мышечной массы по данным биоимпедансометрии.

В настоящее время не вызывает сомнения мультифакторный характер БЭН у гемодиализных пациентов. В нашем исследовании мы попытались показать вклад в развитие этого грозного осложнения терминальной почечной недостаточности только одной из причин, которой уделяется недостаточное внимание. Обсемененность слизистой оболочки желудка *Нр*, способствуя формированию атрофических изменений слизистой оболочки

Таблица 2. Характер изменений уровня ацил-грелина, основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии до и после эрадикационной терапии *Нр*

Показатели	до эрадикационной терапии <i>Нр</i> (n = 75)	через 6 месяцев (n = 70)	через 12 месяцев (n = 70)	Р
	1	2	3	
Ацил-грелин, пг/мл	53,6 ± 16,1	72,1 ± 14,2	71,3 ± 12,3	½<0,001
Общий белок, г/л	59,3 ± 6,9	63,8 ± 5,9	64,5 ± 6,5	½<0,010 ⅓<0,001
Альбумин, г/л	29,4 ± 4,0	30,2 ± 5,7	35,8 ± 5,8	⅓<0,0001
Трансферрин, г/л	1,67 ± 0,31	1,95 ± 0,38	2,01 ± 0,41	½<0,001 ⅓<0,001
Фактическая масса тела/рекомендованная масса тела, %	96,2 ± 12,2	99,8 ± 10,2	99,6 ± 11,2	½<0,001 ⅓<0,001
ИМТ, кг/м²	22,7 ± 2,8	24,3 ± 3,1	24,5 ± 3,3	½<0,001 ⅓<0,001
Кожно-жировая складка над трицепсом (калиперометрия), мм	10,8 ± 1,8	12,5 ± 2,1	12,5 ± 2,2	½<0,001 ⅓<0,001
Жировая масса (калиперометрия), %	22,0 ± 4,9	25,3 ± 5,1	25,5 ± 5,0	½<0,001 ⅓<0,0001
Окружность мышц плеча (калиперометрия), см	20,6 ± 2,9	22,7 ± 3,1	22,6 ± 3,3	½<0,001 ⅓<0,0001
Жировая масса (биоимпедансометрия), %	19,3 ± 4,4	23,7 ± 4,5	23,6 ± 4,4	½<0,001 ⅓<0,001
Мышечная масса (биоимпедансометрия), %	21,2 ± 1,8	21,5 ± 1,7	23,1 ± 1,8	⅓<0,001

желудка, вызывает развитие гипогрелинемии и снижение аппетита, которое является одним из важных механизмов БЭН. Поэтому проведение эрадикационной терапии *Нр* может не только способствовать улучшению морфофункционального состояния СОЖ, но и служить дополнительным методом в комплексе мер коррекции БЭН у *Нр*-положительных гемодиализных больных.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2008, 73(4): 391-398.
- Kang SS, Chang JW, Park Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Nutrients*, 2017, 9(4): E399.
- Basic-Jukic N, Radic J, Klaric D et al. Croatian guidelines for screening, prevention and treatment of protein-energy wasting in chronic kidney disease patients. *Lijec Vjesn*, 2015, 137(1-2): 1-8.
- Ikizler TA. A patient with CKD and poor nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(12): 2174-2182.
- Gu M, Xiao S, Pan X, Zhang G. Helicobacter pylori Infection in Dialysis Patients: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 785892.
- Delhanty PJ, Neggers SJ, van der Lely AJ. Mechanisms in endocrinology: Ghrelin: the differences between acyl- and des-acyl ghrelin. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(5): 601-608.
- Osawa H. Ghrelin and Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (41): 6327-6333.
- European best practice guidelines Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(Suppl 2): 45-87.
- Rugge M, Correa P, Di Mario F et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*, 2008, 40(8): 650-658.
- Makhloogh A, Fakheri H, Farkhani AR et al. A comparison between standard triple therapy and sequential therapy on eradication of Helicobacter pylori in uremic patients: A randomized clinical trial. *Adv Biomed Res*, 2014, 6(3): 248.