

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ

УЗБЕКИСТАН

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНИЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

УДК: 616.33-002.44:616.61-008.64-036.12

Абдурахманова Наргиза Мирза-Бахтиярхоновна

Магистерская диссертация

**Состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у
больных 3 и 4 стадией ХБП**

5А 510103- Внутренние болезни

Руководитель: доцент Хасанов А.А.

Ташкент 2013

СОДЕРЖАНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК ПРИНЯТЫХ В ДИССЕРТАЦИИ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ИХ ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХБП (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)...	8
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Клиническая характеристика больных	32
2.2. Методы исследования.....	37
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
3.1. Клиническая картина поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с 3 и 4 стадией ХБП.....	45
3.2. Лабораторные показатели больных 3-4 стадии ХБП.....	47
3.3. Эндоскопическая картина поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с 3 и 4 стадией ХБП.....	49
3.4. <i>H. pylori</i> — инфекция у больных с 3 и 4 стадией ХБП.....	55
3.5. Лечение больных с 3 и 4 стадией ХБП.....	57
3.6. Обоснование выбора схемы лечения при поражении эзофагогастродуоденальной зоны у больных с ХБП.....	59
3.7. Динамика клинической картины у больных 3 и 4 стадии ХБП в процессе лечения.....	61
3.8. Динамика лабораторных показателей у больных с 3 и 4 стадией ХБП в процессе лечения.....	64
3.9. Динамика ЭФГДС у больных с 3 и 4 стадией ХБП в процессе лечения.....	67

3.10 Динамика титра антител к H.Pylori у больных с 3 и 4 стадии ХБП после эрадикационной терапии.....	69
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	72
ВЫВОДЫ	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	77
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	78

СПИСОК ПРИНЯТЫХ В ДИССЕРТАЦИИ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	- аланинтрансфераза
АСТ	-аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	-вирус иммуно дефицита человека
ВСК	-время свертывания крови
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
КЩС	- кислотно-щелочное состояние
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	-скорость оседания эритроцитов
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ЭФГДС	- эзофагофиброгастроуденоскопия
ХБП	-хроническая болезнь почек
ХПН	-хроническая почечная недостаточность
ЩФ	- щелочная фосфатаза
ЭКГ	- электрокардиография
At	- антитела
Hb	- уровень гемоглобина
HbsAg	- антиген к вирусу гепатита В
IgG	- иммуноглобулин А

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Хронические болезни почек – это неуклонно прогрессирующие заболевания, приводящие к постепенному угасанию их функций. Наиболее частыми причинами ХБП являются гломерулонефрит, пиелонефрит, другие интерстициальные нефриты и диабетическая нефропатия, которая в некоторых странах, в частности США, выходит на одно из первых мест среди причин терминальной ХПН, требующей лечения гемодиализом. В среднем в мире ХБП страдают около 150-200 человек на 1 млн населения. Так, в Российской Федерации отмечается частота ежегодного возникновения ХБП в 60-100 случаях, а в США – до 180-200 на 1 млн населения. Большинство авторов отмечают преобладание этого заболевания у мужчин в возрасте 20-45 лет. При поздних стадиях ХБП поражаются практически все органы и системы. Наиболее часто у таких больных поражаются органы пищеварительной системы, что частично связано с высокой распространенностью в популяции заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом велико значение специфических уремических факторов. На сегодня четко доказано наличие функциональной связи между почками и органами пищеварения, которые принимают активное участие в компенсации нарушений азотистого и электролитного обменов при хронической уремии. Такие органы пищеварения, как желудок, кишечник, слюнные железы, печень и поджелудочная железа, участвуют в подобных компенсаторных механизмах путем повышения экскреции азотистых продуктов, при этом подобный экстрауренальный механизм компенсации начинает действовать еще до развития гиперазотемии. Наиболее часто и рано при ХПН поражается желудок, что определяется термином «уремическая гастропатия».

Многие литературные данные посвящены изменениям со стороны пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у больных при более поздних стадиях ХБП (5-терминальной), а также у больных находящихся на гемодиализе. Имеются скудные данные об изменениях верхнего отдела ЖКТ

при более ранних стадиях ХБП, что проявляет интерес данному исследованию.

Цель исследования:

Изучить клинические особенности поражений и состояние верхнего отдела ЖКТ у больных с 3 и 4 стадий ХБП.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинических проявлений поражения верхних отделов ЖКТ у больных 3 и 4 стадии ХБП
2. Изучить состояние верхних отделов ЖКТ по данным ЭГДФС у больных 3 и 4 стадии ХБП.
3. Определить частоту встречаемости *H.pylori* у больных с 3 и 4 стадии ХБП.
4. Оценить эффективность терапии поражений верхних отделов ЖКТ в комплексном лечении больных 3 и 4 стадии ХБП.

Научная новизна.

Полученные результаты восполняют недостаток сведений о характере поражения и клинических особенностях поражений верхнего отдела ЖКТ у больных с ХБП 3 и 4 стадии.

Материалы и методы исследования.

В Республиканском Нефрологическом Центре при 3 клинике ТМА были обследованы 40 больных в исходе нефропатии недиабетической этиологии 3 и 4 стадии ХБП с последующим амбулаторным наблюдением. Все больные были разделены на 2 группы: первая группа наблюдения составила 20 больных с 3 стадией ХБП, вторая группа наблюдения составила 20 больных с 4 стадией ХБП. Всем пациентам были выполнены общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Для оценки состояния верхних отделов ЖКТ всем больным была проведена эзофагогастродуоденоскопия. Для выявления *H.pylori* - инфекции был использован метод ИФА для выявления суммарных антител к антигенам (Ig G) *H.pylori* в сыворотке крови.

Практические рекомендации.

1. Учитывая стертость клинических проявлений у больных с 3 и 4 стадией ХБП необходимо проведение ЭГДФС для своевременного выявления эрозивных, эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела ЖКТ и их лечения.
2. При выявлении эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, а так же положительного результата на наличие *H.pylori*, рекомендуется использование в комплексном лечении известные эрадикационные схемы у больных с 3 и 4 стадии ХБП.

Внедрение.

Полученные в ходе исследования данные, а также схемы лечения используются в работе Республиканского нефрологического центра при 3 клинике ТМА, а также в учебном процессе для студентов IV-V курсов и магистрантов по специальности «Внутренние болезни» на кафедре факультетской и госпитальной терапии и внутренних болезней для стоматологического факультета.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 5 работ, из них 1 статья, 4 тезиса (2 зарубежных Турция, Латвия)

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 91 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 23 таблицей, 4 рисунками .

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Хроническая почечная недостаточность (ХПН).

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) - симптомокомплекс, характеризующийся снижением экскреторной и инкреторной функции почек, что приводит к нарушению гомеостаза внутренней среды организма и, как следствие, изменению внутренних органов [49].

Клиническая картина уремии определяется интоксикацией, связанной с накоплением азотистых шлаков и других веществ, со средней молекулярной массой (чаще это осколки различных гормонов и других метаболитов), которые у здорового человека выводятся через почки.

Основная причина ХПН - уменьшение числа функционирующих клубочков, что является результатом их склероза и гиалиноза [59].

Распространённость ХПН.

ХПН встречается достаточно часто в различных регионах мира. В среднем, это осложнение выявляется у 100-150 человек на 1 млн. населения. Если же обратиться к числу больных, взятых на учёт с повышением уровня креатинина сыворотки, то эта цифра повысится почти в 3 раза. Резко отличаются в различных регионах мира и причины, и возрастной состав. В Российской Федерации ХПН выявляется с частотой 100-120 на 1 млн. населения, а в США – до 180-200 на 1 млн населения. Большинство авторов отмечают преобладание этого заболевания у мужчин в возрасте 20-45 лет. Число больных, уже умерших от ХПН в возрасте до 60 лет, за последнее десятилетие (по сравнению с 80-ми годами) возросло в 1,5 раза [51]. В Австралии и Новой Зеландии ХПН встречается у 55 человек на 1 млн. населения [69;70]. Во Франции распространённость ХПН составляет 100 человек на 1 млн. жителей (+ 8% в год) [121]. Отмечается рост случаев почечной недостаточности в Англии [131].

Этиология, патогенез ХПН.

Наиболее частыми причинами ХПН являются гломерулонефрит, пиелонефрит, другие интерстициальные нефриты и диабетическая нефропатия, которая в некоторых странах, в частности США, выходит на одно из первых мест среди причин терминальной ХПН, требующей лечения гемодиализами. Вместе с тем в настоящее время все чаще приходится сталкиваться с ХПН, возникающей у больных подагрой, ревматоидным артритом, нефропатиями при системной красной волчанке и системных васкулитах, ятрогенными нефропатиями и т. д. В старческом возрасте ХПН чаще является исходом генерализованного атеросклероза, гипертонической болезни (ангиогенный нефросклероз), диабета, подагры, урологических (гипертрофия простаты, опухоли, конкременты) и онкологических заболеваний [37]. Появление почечной недостаточности у лиц с поликистозом связано с присоединением воспалительного процесса (пиелонефрита). Велик процент больных с лекарственной нефропатией, которая проявляется интерстициальным нефритом [51]. В странах Африки среди главных причин ХБП фигурируют малярийная, шистосомная нефропатия и ВИЧ - нефропатия [36]. Наблюдается рост диабетической нефропатии. Установлено, что диабетическая нефропатия поражает 4-8% пациентов, обращающихся в клинику по поводу диабета [130]. В то же время, достоверно возросло число лиц с токсической нефропатией (лекарственная, суррогаты алкоголя и т.д.).

Развитие и прогрессирование любой формы ХПН связывают со снижением числа функционирующих клубочков, то есть склерозированием большинства из них [51; 113]. Первые клинические признаки почечной недостаточности развиваются при гибели не менее 90% клубочков. Оставшиеся функционируют с повышенной нагрузкой. Поэтому развиваются процессы гипертрофии сохранившихся нефронов с развитием процессов гиперфльтрации. Так как в крови повышается содержание осмотических активных веществ, прежде всего, натрия и мочевины, которые

подвергаются активной ультрафильтрации в сохранившихся нефронах, то это ведёт к удалению вместе с ними жидкости, то есть развивается так называемый осмотический диурез, поэтому количество удаляемой жидкости из организма длительное время сохраняется на должном уровне. И только в финальном периоде уремии может отмечаться анурия.

На иммунные механизмы в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита указывают многие авторы [34;51;59].

Работая с моделью ХБП, А.М. Есян и И.Г. Каюков[20] показали большой «вклад» высокого уровня мочевины в процессы функциональной перестройки работы нефронов, так как это приводит к резкому повышению осмолярности на уровне мозгового слоя. Всё это, в конечном счёте, способствует прогрессированию гиалиноза клубочков. Исследование биоптатов почек больных гломерулонефритом с начальными элементами почечной недостаточности позволило установить лимфоидную инфильтрацию вокруг канальцев, которые являются наиболее активными метаболическими элементами нефрона. На стадии выраженной дистрофии эпителия канальцев отмечается достоверное уменьшение содержания зрелых иммунокомпетентных Т-лимфоцитов с маркерами Т] и Т₁₂, а также тенденция к снижению хелперов/индукторов Т₄. Одновременно отмечается нарастание содержания розеткообразующих клеток Т_ц и предшественников Т₆, которые могут участвовать в процессах регенерации эпителия. Приведённые данные позволяют объяснить иммунный механизм прогрессирования гломерулонефрита, что в результате заканчивается ХПН [С.И. Рябов, И.А. Ракитянская, А.Н. Шутко, 1989].

Можно утверждать, что в развитии ХПН имеет значение как поражение клубочков (их склерозирование), так и поражение канальцев и интерстиция.

Ведущая роль в прогрессировании почечной недостаточности отводится нарушению канальцево - клубочковых взаимоотношений [20].

Дебатируя вопрос о ХПН, необходимо подчеркнуть, что процесс развивается постепенно: от скрытой функциональной до выраженной

уремии. Это связано с последовательным выключением активно функционирующих нефронов [51].

Классификация

До недавнего времени общепринятая классификация хронической недостаточности почек (ХПН) отсутствовала. Например, в России использовались классификации Ратнера (уровень креатинина), Тареева (величина СКФ), урологов Рябова и Кучинского (комплексная). Но современный мир требует унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике болезней; чтобы врач, независимо от его места работы и жительства, мог понимать своих коллег.

В настоящее время общее признание получила **концепция хронической болезни почек (ХБП, СКД – chronic kidney disease)**, предложенная американскими нефрологами (K/DOQI, 2002).

Хроническая болезнь почек определяется как повреждение почек или снижение их функции в течение трёх месяцев или более независимо от диагноза.

Современные критерии ХБП (K/DOQI, 2006)

- Повреждение почек в течение 3 месяцев и более, определяемое как структурные или функциональные нарушения (по данным лабораторно-инструментальным методам исследования) с наличием или без снижения СКФ *или*
- Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1.73 м² в течение 3 месяцев и более с наличием или без признаков повреждения почек.

Любой из этих двух критериев.

Классификация ХБП (K/DOQI, 2006). Хроническая болезнь почек делится на 5 стадий по величине СКФ.

- Показатель СКФ на уровне 90 мл/мин принят как нижняя граница нормы.
- Значение СКФ < 60 мл/мин. (для диагностики ХБП) выбрано ввиду соответствия гибели более 50% нефронов.

Стадия	Характеристика	СКФ мл/мин/1.73 м ²
1	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	90 и более
2	Повреждение почек с лёгким снижением СКФ	60 – 89
3	Умеренное снижение СКФ	30 – 59
4	Выраженное снижение СКФ	15 – 29
5	Почечная недостаточность	менее 15

Таким образом, термин «почечная недостаточность» употребляется, когда речь идёт о терминальной стадии хронического заболевания почек.

Если признаков повреждения почек нет, а СКФ находится в диапазоне 60-89 мл/мин., то стадия ХБП не устанавливается. Данное состояние оценивается как снижение СКФ, что обязательно отражается в диагнозе.

У пожилых лиц (60 лет и старше) показатели СКФ в пределах 60–89 мл/мин без инициирующих факторов риска ХБП расцениваются как возрастная норма.

Понятие «Хроническая почечная недостаточность» подразумевало, что вначале в течение многих лет у пациента было хроническое почечное заболевание, а потом развивалась хроническая почечная недостаточность. Причём, начальные стадии ХПН чаще всего (в силу их бессимптомности) пропускались, пока не наступала терминальная стадия, когда уже требовался гемодиализ или трансплантация почки.

Диагноз «Хроническая болезнь почек» (даже при отсутствии снижения СКФ) подразумевает неизбежное дальнейшее прогрессирование процесса и призван привлечь внимание врача. Именно потенциальная возможность утраты функции почек является важнейшим моментом в понимании термина «хроническая болезнь почек».

Таким образом, концепция ХБП расширяет старое понятие «хроническая почечная недостаточность» за счёт оценки начальных стадий заболеваний почек, что позволяет раньше начать превентивные мероприятия и затормозить ухудшение почечных функций.

«Хроническая болезнь почек» (как следует из названия) может быть и обобщающим термином и самостоятельным диагнозом. Несмотря на многообразие этиологических факторов, большинство хронических заболеваний почек имеют единый механизм прогрессирования, а морфологические изменения в почках при почечной недостаточности однотипны и сводятся к преобладанию фибропластических процессов с замещением функционирующих нефронов соединительной тканью и сморщиванию почек.

Наличие единого комплекса характерных симптомов и патофизиологических нарушений, связанных общей причиной (гибель нефронов) даёт формальные основания обозначить ХБП не только как синдром, осложняющий течение того или иного заболевания почек, но и как самостоятельную

нозологическую форму (по аналогии с современным взглядами на хроническую сердечную недостаточность).

В 2007 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) существенно уточнила рубрику N18 (ранее этим под кодом значилась «Хроническая почечная недостаточность»). В целях сохранения общепринятой структуры диагноза рекомендуется диагноз «Хроническая болезнь почек» указывать после основного заболевания и тогда кодировка болезни устанавливается в соответствии с МКБ по основному заболеванию. Если этиология нарушения функции почек неизвестна, то основным диагнозом может выставляться «Хроническая болезнь почек», которая кодируется рубрикой N18 (где N18.1 — Хроническая болезнь почек, стадия 1; N18.2 — Хроническая болезнь почек, стадия 2 и т.д.)

Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с ХБП.

При ХБП поражаются практически все органы и системы. Наиболее часто у таких больных поражаются органы пищеварительной системы [33;48], что частично связано с высокой распространенностью в популяции заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Желудочно-кишечный тракт является важным звеном в компенсации электролитных и азотистых нарушений, а также тех сдвигов в КЩС, которые возникают при острых и хронических заболеваниях почек, особенно в стадии ХБП [16].

В 60-70-х годах прошлого столетия, в связи с более широким внедрением в клиническую практику активных методов лечения больных с ХБП, таких как хронический гемодиализ, трансплантация почек, а несколько позже - энтеросорбция, стали детально изучаться различные осложнения такого рода терапии, среди которых нарушения целостности слизистых оболочек желудка и 12- перстной кишки (эрозивные поражения, язвы), с подчас смертельными кровотечениями, занимают ведущее место [50].

У 90% пациентов с ХБП выявляются различные патологические изменения со стороны тех или иных органов ЖКТ, которые преимущественно выявляются при инструментальном и лабораторном исследованиях [26,38,104]. Симптоматика поражения пищеварительного тракта при ХПН развивается медленно, однако уже на ранних стадиях появляются жалобы на сухость и неприятный вкус во рту, ухудшение аппетита (вплоть до анорексии), отвращение к мясной пище, тошноту. Принимая во внимание относительно раннее формирование структурных нарушений до появления уремии можно считать, что более правомерным был бы термин «нефрогенная гастропатия», которая прогрессирует и в 5 (терминальной) стадии ХБП трансформируется в уремическую [50].

При повышенной экскреции азотистых продуктов в полость желудка увеличивается образование аммиака вследствие расщепления мочевины, что приводит к повышению рН желудочного содержимого и компенсаторной (по механизму обратной связи) стимуляции кислотообразования и гастриноподобной продукции G-клетками. В результате этого развивается гиперплазия железистых элементов. Также отмечается значительное повышение слизиобразования в желудке как ответная «саногенная» реакция на повышенное содержание мочевины и ее метаболитов. При прогрессировании ХПН происходит дестабилизация вышеописанных адаптационных механизмов. Прогрессируют дегенеративно-дистрофические изменения слизистой желудка с последующим развитием атрофии на фоне минимальных воспалительных изменений, что особенно характерно для уремической гастропатии [233,121].

Возможны два варианта нарушений секреторной функции желудка у пациентов с ХПН [38]. В первом случае за счет снижения катаболизма гастрина и его почечной экскреции, а также повышенной продукции гастрина G-клетками антрального отдела желудка развивается гипергастринемия, которая приводит к гиперсекреции соляной кислоты,

отеку слизистой оболочки желудка и кишечника. Определенная роль при этом варианте патогенеза нарушений секреторной функции желудка принадлежит транзиторной гиперкальциемии, которая у пациентов с ХБП обусловлена вторичным гиперпаратиреозом. Данная патогенетическая цепь часто приводит к эрозивно-язвенным поражениям гастродуоденального сегмента и впоследствии к возможному кровотечению. У таких пациентов доказано увеличение риска кровотечений при стабильной артериальной гипертензии [33]. Возникновению кровотечений способствует характерное для ХПН нарушение тромбоцитарного звена гемостаза. В большинстве случаев отмечается снижение кислотообразующей функции желудка. Причины развития желудочной гипоацидности:

- гипераммониемия в просвете желудка, нейтрализующая соляную кислоту;
- усиленная обратная диффузия H^+ ;
- атрофия слизистой желудка с прогрессирующей потерей париетальных клеток;
- гипокальциемия, при которой снижается чувствительность обкладочных клеток к любым стимуляторам, особенно гастрину.

У пациентов с ХПН при изучении состояния моторно-эвакуаторной функции желудка выявляются снижение моторной функции и замедление желудочной эвакуации [104].

На сегодня дискутируется возможность повреждающего воздействия на органы пищеварения некоторых гастроинтестинальных и кортикостероидных гормонов при ХПН [33]. В первую очередь это относится к гастроингибиторному полипептиду и глюкагону, однако механизмы такого негативного воздействия пока недостаточно изучены.

Жалобы при нефрогенной гастропатии.

Многолетние наблюдения свидетельствуют о почти бессимптомном течении нефрогенной гастропатии, и лишь на фоне уремии появляются некоторые симптомы «желудочной диспепсии». Среди них, по данным С.И. Рябова [50], к наиболее стойко сохраняющимся жалобам следует отнести

анорексию, которая не претерпевает изменений на фоне улучшения общего состояния и уменьшения азотемии. М.Д. Джавад-заде, П.С. Мальков [16] отмечают, что нередко анорексия достигала степени отвращения к виду и запаху пищи, особенно мясной. Одни больные воспринимали его как металлический, другие - как соленый. Важным клиническим симптомом при ХБП является аммиачный запах изо рта, обусловленный наличием в выдыхаемом воздухе значительного количества аммиака, который образуется в органах пищеварения и дыхания [26]. Это происходит вследствие воздействия бактериальной уреазы на мочевины и другие азотистые соединения, которые интенсивно выделяются через слизистую оболочку. Появление аммиачного запаха часто сочетается с нарушениями вкуса.

Элиминация азотистых соединений слюнными железами на разных этапах эволюции почечной недостаточности не одинакова [38]. При I стадии ХБП содержание их в слюне значительно большее, чем в плазме крови, что свидетельствует об активном компенсаторном выделении продуктов азотистого обмена. На поздних стадиях ХБП в результате истощения указанного компенсаторного механизма это соотношение меняется в противоположную сторону. В результате уменьшения содержания в слюне незаменимых аминокислот и развития иммунных нарушений у пациентов с терминальной ХПН ухудшаются защитные свойства слизистой оболочки ротовой полости и слюнных желез, что способствует их поражению, чаще в виде язвенного стоматита и паротита [124,129]. Диспепсический симптомокомплекс сложного происхождения может быть обусловлен как уремической интоксикацией, гомеостатическими сдвигами, так и гастропатией как таковой. Чаще всего наблюдается тошнота и рвота в утренние часы, при далеко зашедшей уремии присоединяется диарея. Диетические ограничения и эффективный гемодиализ, как правило, устраняют эти симптомы. Метеоризм - частый спутник ХБП [16]. Hamburger и соавторы [1965], причину развития его связывают с паралитическим

илеусом. При выраженном метеоризме происходит задержка стула и газов. Иногда к вздутию кишечника присоединяются боли в животе, что создаёт картину кишечной непроходимости. М.Д. Джавад-заде, П.С.Мальков [1978] полагают, что этиология метеоризма часто токсического характера, поскольку гемодиализ устраняет его симптомы и восстанавливает проходимость кишечника через 2-3 сеанса. У больных, которым гемодиализ не применялся, симптомы метеоризма проходили после назначения диеты с низким содержанием белка.

Клинические и эндоскопические данные.

Широкое клиническое использование эндоскопии при обследовании больных с ХБП дало возможность чаще выявлять эрозивный гастродуоденит который, по данным D.M. Margolis et al., С.И. Рябова [50], встречается у 34% больных уреимией. При этом слизистая оболочка луковицы 12-перстной кишки представлена отёчными, эритематозными, легко ранимыми, нередко узлообразными (нодулярными) складками. Такие гастродуодениты могут явиться причиной кровотечений.

Р.З. Исмагилов, В.А. Потапов [23] установили, что наиболее часто при ХБП поражаются пищевод и желудок.

L.E. McLeod и соавторы впервые описали возникновение кровоточащих язв 12-перстной кишки у 2 из 7 больных с ХБП, лечившихся гемодиализом от 5 до 37 месяцев, одна из больных погибла. В.М. Ермоленко [18], перечисляя различные осложнения хронического гемодиализа, указывает, что язвенная болезнь имеет место у 11-18% больных. И.С. Рябов [50] пишет, что А.М. Shepherd и соавторы проследили длительно (от 3 до 60 месяцев) 15 больных с уреимией, получавших гемодиализ, при этом у половины из них развились пептические язвы и лишь у 4 они сопровождались типичными клиническими симптомами.

J. Benzo, M. Matos, C. Milanes et al. [1994] проводили обследование 71 пациента, находящегося на гемодиализе, ожидающего операцию по

почечной трансплантации. Они показали, что у 32 пациентов (45%) встречались поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Поражение желудка наблюдалось у 30% пациентов, наиболее часто оно имело место у пациентов пожилого возраста.

По исследованиям В. Trost et al. [132], встречаемость пептической язвы у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности составляет 4,3%. Осложнение в виде желудочно-кишечного кровотечения возникло у 12 из 20 пациентов.

С.И. Рябовым и соавторами [50] были проведены проспективные исследования клиничко-эндоскопических особенностей поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с ХБП, лечившихся программным гемодиализом сроком от 3-х месяцев (35 больных) до 2-х лет (20 больных). В первые 3 месяца лечения заметно нарастала выявляемость эрозивных изменений слизистых оболочек гастродуоденальной зоны и язв луковицы 12-перстной кишки. Таким больным приходилось прекращать активную терапию и назначать противоязвенную терапию. Анализ гистологической картины слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки свидетельствуют о почти полной идентичности изменений до и на фоне гемодиализа.

По мнению G. Milito et al [132], F. Fabbian et al. [74], поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта часты у пациентов с уреимией и ЭГДФС очень важно для выявления таких пациентов. Эндоскопия обнаружила здоровую слизистую в 17,5% случаев, тогда как хронический гастрит был диагностирован эндоскопически в 30% случаев. Согласно гистологическому заключению, хронический гастрит был обнаружен в 71,5%.

По исследованиям К. Itoh [81], в преобладающем количестве, как оказалось, у больных с ХПН встречаются геморрагические поражения слизистой оболочки желудка. Дуоденальное изъязвление встречается редко.

По данным R. Sotoudehmanesh et al [123], дуоденальные эрозии (32%), гастрические эрозии (22,8%) и дуоденальная язва (7,3%) - чаще всего

встречаемые поражения у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Результаты эндоскопии были нормальными у 74 пациентов из 206 (35,9%).

Анализ литературных сведений позволяет склониться к тому, что на фоне повторных сеансов гемодиализа эрозирование и язвообразование у больных ХБП встречается достаточно часто.

Эрозивное поражение желудка с участием *H.pylori* у больных с ХБП.

16 июня 1984 года в журнале "The Lancet" появилась статья Barry J. Marshall и Robin J. Warren, которая называлась «Неидентифицированные изогнутые бактерии в желудке пациентов с гастритом и язвенной болезнью». В этой статье авторы описали грамтрицательную бактерию, предположительно из рода *Campylobacter*, которая почти всегда присутствовала в желудке пациентов с хроническим гастритом или язвенной болезнью (из 100 пациентов она была обнаружена у 58 человек). В этой же статье авторы предложили механизм противоязвенного действия препаратов висмута - он обладает выраженным бактерицидным действием. С этого момента началось полномасштабное изучение этого микроорганизма и его роли в развитии патологий желудочно-кишечного тракта.

В последние годы доказана роль *H.pylori* в развитии хронических воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Известно, что инфицирование практически всегда сопровождается развитием хронического гастрита, у части инфицированных могут возникать эрозии, язва желудка [3]. Предполагалось [50], что колонизация *H.pylori* под слоем слизи у больных с нефрогенной гастропатией может возрасти, так как он обладает уникальной уреазной активностью, то есть способен расщеплять большие количества мочевины, которая у подобных больных в избытке выделяется в просвет желудка. Однако в исследованиях, проведенных в 90-е годы установлено, что никаких специфических изменений в активности и количестве колоний этого микроба у больных с ХБП не было обнаружено, что оказалось достаточно неожиданным и разочаровывающим [25; 48].

На роль *H.pylori* в возникновении поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с ХБП указывают Н. Iwabuchi et al [102]; G. Gur et al. [79]. Противоположного мнения о том, что *H.pylori* не играет существенной роли в патогенезе гастрита, дуоденита, пептических язв при ХБП, придерживаются Ravel [133], K. Itoh [81], F. Fabbian et al., [74].

Данные относительно распространённости инфекции *H.pylori* у пациентов с ХБП очень разноречивы [A. Davenport, T. Shallcross, J. Grabtree, 1991; D. Jaspersen, W. Fassbinder, P. Heinkell, 1995; O. Jzгур, S. Boyacioglu, M. Ozdogan et al., 1997; R. Venkat, M.D. Ninnaganti, A. Burke, M.D. Cunha, 2001]. A. Wee et al. [134] указывают на увеличение инфицированности *Hp* у пациентов, получающих лечение гемодиализом. Во многих работах было показано отсутствие различий между группой пациентов с почечной недостаточностью и группой сравнения (без неё) по уровню распространённости *HP*-инфекции [73;131; 133]. Уровень колонизации *HP* также не коррелирует с тяжестью ХБП [125].

Тогда как другие авторы сообщают о меньшей частоте обнаружения *HP* у лиц с хронической почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией: 22,6% и 37% соответственно [D. Jaspersen, W. Fassbinder, P. Heinkele, 1995], особенно в возрастной группе старше 50 лет [122].

E. Munoz de Bustillo et al., [119]; J.J. Huang et al [78] указывают на обратную корреляцию между тяжестью недостаточности и уровнем *HP*-колонизации слизистой оболочки, вплоть до её отсутствия. Полученные факты авторы объясняют частым назначением антибиотиков в группе пациентов, находящихся на гемодиализе, что в ряде случаев способствует «ненаправленной» *HP*-эрадикации.

Для обнаружения инфекции *H.pylori* у больных с ХБП используются различные методы диагностики (уреазный тест, серологический метод: определение *At* к *H.pylori*, гистологический и бактериологический методы).

Исследовалась [126] взаимосвязь диспепсии и *H.pylori* у больных с ХБП. Определяли наличие *H.pylori*, симптомов диспепсии у пациентов с ХБП. Группы больных: пациенты с ХБП, не находящиеся на программном диализе, больные с перитонеальным диализом, группа больных, находящихся на хроническом гемодиализе. Был сделан вывод, что наличие *H.pylori*, выявленного с помощью серологических методов, не было связано с присутствием диспепсии у пациентов как находящихся на гемодиализе, так и нет. Жалобы на диспепсию преобладали у пациентов с перитонеальным диализом. R. Schoonians et al., [126] не нашли связи частоты выявления антител к *H.pylori* с наличием и степенью выраженности диспепсического синдрома у больных с ХБП как на преддиализной, так и на диализной стадии лечения.

F. Nakajima et al., [122], измеряя уровни титров *H.pylori* антител (Ig G), исследовали частоту присутствия инфекции *H.pylori* у пациентов, находящихся на терминальной стадии почечной недостаточности, и в контрольной группе пациентов без ХБП. Распространённость инфекции *H.pylori* составила 62,3% в контрольной группе, 53,3% - в группе пациентов с ХБП, не находившихся на диализе и 39,9% - в группе пациентов, принимавших диализ. Оказалось, что процентное отношение *H.pylori* - позитивных пациентов снижалось с продолжительностью диализа и титры антител также существенно понижались. Указываются даже сроки - 2 года диализной терапии значимо снижают уровень НР-колонизации. F.E. Moustafa et al [118] считают, что длительное лечение диализом снижает частоту выявления *H.pylori*. По их данным, у пациентов на диализе процент случаев выявления *H.pylori* был значительно ниже (27,5%), чем у пациентов не на диализе (56%). При этом максимальный риск эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны имеет место в последней (before and while the end - stage) стадии ХБП [124].

По наблюдениям V. Misra et al. [115], у пациентов с хронической болезнью почек отмечена сниженная чувствительность ультрабыстрого теста

на мочевины при диагностике *H.pylori*. Гистологическое исследование показало наличие *H.pylori* у 56% пациентов с хронической почечной недостаточностью и у 78% контрольных пациентов без ХБП. В то время как серологически был позитивен лишь у 16% пациентов с хронической почечной недостаточностью и у 74% контрольных пациентов. По их рекомендациям, для выявления инфекции *H.pylori* у пациентов с ХБП достовернее использовать гистологическое исследование биоптата.

J.J. Huang et al [78] отмечают удобство неинвазивного уреазного дыхательного теста для обнаружения *H.pylori*, но более низкую чувствительность теста (93,8%) и достоверность (85,3%) у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, по сравнению с контрольной группой пациентов без ХБП (чувствительность - 97,6%; достоверность - 96,4%).

Используя гистологический метод определения наличия *H.pylori* в биопсийном материале, M. Nieves et al [125] установили, что частота встречаемости *H.pylori* у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности составила 54,5% (15/26 пациентов) и 47,2% (12 из 26) в контрольной группе. Преобладала локализация *H.pylori* в слизистой оболочке тела желудка.

По данным N.A. Abu Farsakh et al., [63], с использованием гистологического метода выявления *H.pylori* была обнаружена у 45 пациентов, находящихся на диализе, и у 73 пациентов в контрольной группе ($p < 0,01$). Всего было обследовано 92 диализных пациента и 100 человек составили контрольную группу.

M.S. Yen-Lin Wang et al [117] полагают, что *H.pylori* тесно связана с гастритом типа В у пациентов с терминальной стадией ХБП. Клиническое обнаружение инфекции *H.pylori* у таких пациентов с диспепсией остаётся важной клинической проблемой.

Морфологическая картина слизистой желудка у больных с ХБП.

Гистологически подтверждённый хронический гастрит чаще встречается у пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми [135].

По данным С.И. Рябова [50], у большинства больных с ХБП, по результатам эндоскопического, морфологического и гистохимического изучения биоптатов, выявлялась распространённая атрофия слизистой оболочки. Тотальный атрофический гастрит встречался у 40-100% больных с ХБП, причём частота его закономерно нарастала по мере углубления степени ХБП (от II к III стадии). Одним из факторов, способствующих более быстрому прогрессированию гастропатии, оказался нефротический синдром.

В.А. Анашкин и др.[1] доказали, что у пациентов с ХБП после аллотрансплантации почки степень выраженности всех морфологических изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка у большинства больных оказалась низкой независимо от уровня обсеменённости слизистой оболочки *H.pylori*. Из 23 обследованных больных у всех имела место лимфоидная и у 73,9% - нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки, у 65% *H.p* -положительных больных отмечалась фовеолярная гиперплазия. Морфологические изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка (основного места обитания *H.pylori*) оказались одинаковыми у *H.p*-положительных и у *H.p*- отрицательных пациентов.

Патофизиологические механизмы эрозивного поражения желудка у больных с ХБП.

Механизмы реализации поражений слизистой оболочки желудка у лиц с ХБП неясны, предполагается мультифакториальное действие факторов [125]. При этом роль самой уремии с современных позиций не рассматривается как прямо действующий фактор, повреждающий слизистый барьер с образованием дефекта. Повышенный уровень креатинина, мочевины, мочевой кислоты вызывает значимое изменение функционирования автономной нервной и эндокринной систем желудочно-кишечного тракта,

что и обуславливает появление симптоматики, тогда как формирование эрозивно-язвенных дефектов в большей степени является кислотозависимым [125]. Ещё в 1974 году W.D. Davidson и соавторами было впервые установлено в эксперименте на нефрэктомированных крысах появление гипергастринемии, обусловленное потерей нормальной массы почечной ткани, необходимой для разрушения гормона. В дальнейшем было неоднократно показано, что нарушения в обмене гастринина могут явиться одним из патогенетических факторов нефрогенной гастропатии. С другой стороны, гипергастринемия может способствовать в комплексе с другими патологическими воздействиями язвообразованию в гастродуоденальной зоне у больных с заболеваниями почек.

На ранних этапах ХБП гипергастринемия вызывает своего рода компенсаторные изменения слизистой оболочки (включение викарной экстреторной функции, гиперплазия специализированных клеток), а на поздних этапах неуклонно прогрессируют атрофические изменения, исчезают «клетки-мишени», что, в свою очередь, обеспечивает стойкость и малую обратимость гипергастринемии [47;128].

T.N. Reisman и соавторы наблюдали далеко не однозначные изменения желудочной секреции у больных с ХБП, лечившихся программным гемодиализом, причем более, чем в половине случаев она не отличалась от нормы.

При нефротическом синдроме на фоне ХБП создаётся своеобразная «антиязвенная» ситуация: низкая активность кислотно- пептического фактора в сочетании с невысоким или нормальным содержанием гастринина в крови [48].

Скорее всего, особенности диализной терапии определяют возможность колонизации *H.pylori* и это становится одним из ведущих факторов риска формирования эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки. В работе G. Gur et al. [79] было установлено, что уровень гастринемии, гиперхлоргидрии и частота эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка были

достоверно выше у НР-положительных пациентов с ХБП, чем у НР-отрицательных. При этом уровень гипергастринемии у части пациентов продолжал оставаться высоким и при успешной НР-эрадикации. По всей видимости, это объяснялось индуцированной НР гиперплазией гастринпродуцирующих G-клеток антрального отдела желудка, что отчетливо показано при выполнении морфометрических исследований другими авторами [106,107,108].

В.М. Ермоленко [19], перечисляя различные осложнения хронического гемодиализа, указывает, что язвенная болезнь имела место у 11-18% больных. Причиной её появления он считает воздействия стресса. Больные, находящиеся на хроническом гемодиализе, находятся в условиях хронического стресса, поддерживающего угрозу возникновения эрозий и язв.

В то же время следует отметить относительную редкость язвообразования на фоне ХБП без применения активных методов её лечения. У таких больных ведущее значение приобретают сосудистые нарушения (типа микроангиопатий), а также общетрофические расстройства. И те, и другие обусловлены накоплением токсических продуктов, выраженными отклонениями в гомеостазе, глубокой обменной тканевой дезорганизации, от чего страдают все ткани и органы, среди которых желудок и 12-перстная кишка не составляют исключения. Такие гастродуоденальные изъязвления имеют преимущественно сосудисто-трофический генез [47].

По данным G.R. Zuckerman и соавторов (2000), которые провели анализ 482 urgentных эндоскопий у лиц с кровотечениями различной этиологии из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, проводившихся в течение 3,5 лет, у 12% больных кровотечения возникали на фоне ХБП. Непосредственной причиной геморрагий у последней группы чаще всего являлись ангиодисплазия в желудке и эрозивный эзофагит. Сосудистый кальциноз, свойственный вторичному гиперпаратиреозу на фоне ХБП, может вносить свой вклад в развитие ангиодисплазии, которая служит основанием для рецидивов кровотечения у пациентов с ХБП, особенно на фоне стойких

нарушений свёртывающей системы крови, характерных для 5 стадий ХБП [47,76]. Ангиодисплазия распознаётся только при эндоскопии.

Профилактика и лечение поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с ХБП.

Основным направлением терапии пациентов с ХПН и поражением органов ЖКТ является лечение основного заболевания. Несмотря на значительные усовершенствования методики проведения гемодиализа, более строгие критерии отбора больных, число осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта остается высоким. Высокая частота образования эрозивного гастрита, пептических язв на фоне желудочной гиперсекреции с реальной опасностью развития жизненно опасных кровотечений и перфораций или обоих осложнений одновременно заставляет серьезно обсуждать вопрос о профилактических и лечебных мероприятиях до проведения пересадки органов. Систематический приём антацидов может служить действенной профилактической мерой в таких ситуациях [47].

При геморрагическом гастрите является оправданным включение в комплекс лечебных средств сукральфата (вентера) в обычных дозах как активного протективного агента [50].

Диетические ограничения, рекомендуемые больным с хронической патологией почек, затрудняют реализацию необходимых для лечения язвы пищевых рекомендаций. В состав большинства современных антацидов включаются соли натрия, которые могут усугубить отёки и артериальную гипертензию. Добавление к препаратам алюминия и кальция - средств, содержащих магний, крайне опасно из-за уже имеющейся при ХБП гипермагниемии. Следует помнить о возможности развития токсического действия алюминия, связанного с его длительным приёмом в больших дозах.

Профилактика острых язв и эрозий с помощью фармакотерапии снижает риск возникновения кровотечений на 50% [28].

В современных условиях при эрозивных гастритах, при пептических язвах необходимо прибегать к так называемым базисным противоязвенным средствам, среди которых весьма эффективным является ранитидин (ранесан) в суточной дозе 300 мг в течение 6-8 недель, либо 2 раза в сутки по 150 мг во время завтрака и после ужина, либо однократно в 18 часов [47].

Достаточно эффективными лечебными агентами могут также служить Мi-холиноблокатор - «клеточный атропин» - гастроцепин по 50 мг 2 раза в день, вентер по 1,0 (2 г) 3 раза в день за 30 минут до еды или де-нол по 120 мг 2-3 раза в день за 30-40 минут до приёма пищи и перед сном. Курс лечения этими препаратами в среднем составляет 6-8 недель [47,50].

Профилактические противоязвенные мероприятия у больных с предстоящей трансплантацией почки могут ограничиться систематическим приёмом современных антацидов (гели, маалокс и др.) под контролем фосфорно - кальциевых нарушений, свойственных ХБП [47].

При эрозивном поражении желудка в сочетании с наличием инфекции *H.pylori* у больных с ХБП, находящихся на гемодиализе, успешно используется недельный курс «тройной терапии», по данным F. Fabbian [74]. Проводилось лечение с использованием метронидазола, кларитромицина и омепразола в течение 1-й недели. Успех лечения подтверждён у 86,8% больных с терминальной стадией ХПН, по исследованиям M.S. Yen-Lin Wang, V.D. [127]. В возрастной группе старше 50 лет вызывает настороженность заведомо большая частота кларитромицин-резистентных штаммов бактерии [64], тогда как сами стандартные модификации трёхкомпонентной эрадикационной схемы лечения не вызывают при ХБП больше' осложнений, чем у лиц с сохранной функцией почек [111].

Н. Tamura, Н. [127] для лечения инфекции *H.pylori* у больных с терминальной стадией почечной недостаточности применяли комбинированную терапию амоксициллином, лансопразолом и плаунатолом. Ежедневно 1 раз в день в течение 3-х недель проводили лечение амоксициллином (500 мг), лансопразолом (30 мг) 1 раз в день в течение 8

недель и по 80 мг плаунатола 3 раза в день в течение 24 недель. Эндоскопическое исследование проводилось в самом начале лечения, через 4 и 24 недели после прекращения лечения. Эрадикация была достигнута у 11 из 14 пациентов (в 78,6%) спустя 4 недели после окончания лечения амоксициллином. Все пациенты, кроме одного, не показали наличие *H.pylori* спустя 24 недели.

Давая рекомендации по лечению инфекции *H.pylori* у пациентов с ХБП, X.Calvet, J.Almirall [66] отмечают, что особое внимание необходимо уделять дозам, интервалам и продолжительности приёма назначаемых медикаментов пациентам пожилого возраста из-за низкой скорости почечного метаболического клиренса.

W.A. De Boer [70] пишет, что, если первоначальное лечение антибиотиками оказалось безрезультатным при лечении инфекции *H.pylori*, необходима следующая попытка, пока инфекция не будет уничтожена в 100% случаях. Все из принятых схем равноценны по своей значимости. Даже самая лучшая схема даёт неудачный результат в 5-20% случаев. Выбор второго этапа лечения зависит от первоначального лечения. Если использовалась схема в основе с кларитромицином, впоследствии должна быть использована схема в основе с метронидазолом. Представляется нецелесообразным использование одного и того же антибиотика дважды. Для первоначального лечения не следует выбирать схему, комбинирующую кларитромицин и метронидазол. Несмотря на то, что данная схема считается очень эффективной, не излечившиеся пациенты приобретут, по крайней мере, единичную, чаще двойную, резистентность; впоследствии не останется выбора логического лечения.

З.Никитиным [35] было проведено фармакологическое сравнение вариантов лечения *H.pylori*. Оказалось, что наилучшими по соотношению стоимость/результат оказались три комбинации: № 1 - стандартная тройная терапия (висмут + метронидазол + тетрациклин), проводимая в течение 14 дней (223 долл. и 18%) рецидивов); схема № 2 - кларитромицин

+ метронидазол + омепразол или лансопризол в течение 7 дней (235 долл., 15%); схема № 3 - висмут + метронидазол + тетрациклин+ лансопризол в течение 7 дней (236 долл, 14%).

Показано, что успешная эрадикация НР до пересадки почки не приводит в последующем к достоверному снижению частоты гастродуоденальных поражений [122]

Рядом авторов [44] обсуждался вопрос об использовании современных эндоскопических методов для осуществления местного гомеостаза при эрозивных поражениях желудка, гастродуоденальных язвах, осложнившихся кровотечением у больных с ХБП.

Метод гипербарической оксигенации (ГБО) широко применяется в клинической медицине. ГБО является хорошим методом лечения длительно не рубцующихся и часто рецидивирующих язв желудка и 12- перстной кишки. Показаниями для включения ГБО в лечение больных язвенной болезнью являются подтверждённое эндоскопически обострение заболевания (вне зависимости от выраженности клинической симптоматики), длительное отсутствие рубцевания язв, несмотря на медикаментозное лечение, сочетанное поражение желудка и 12-перстной кишки, множественные язвы желудка, сочетание язвенной болезни с облитерирующим атеросклерозом сосудов, циррозом печени, заболеваниями почек. Хроническая почечная недостаточность не является противопоказанием к назначению ГБО [42].

Эрозивные, эрозивно-язвенные поражения пищевода, желудка, 12-перстной кишки встречаются достаточно часто у больных с ХБП, ухудшая их качество жизни. Ранняя диагностика эрозивных, эрозивно-язвенных поражений эзофагогастродуоденальной области у больных с ХБП поможет избежать осложнений в виде кровотечения.

Данные по частоте встречаемости эрозивных, эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела ЖКТ у больных с ХБП, а также роли *Н.pylori* в возникновении этих поражений разноречивы. Остаётся малоизученной

проблема морфологических изменений со стороны слизистой оболочки желудка при поражениях верхних отделов ЖКТ у больных с ХБП. Изучение выше перечисленных вопросов позволит иметь более полное представление об эрозивных, эрозивно-язвенных поражениях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с ХБП, что поможет принятию профилактических мер по предупреждению эрозивно-язвенных поражений ЖКТ у этой категории пациентов, а также подбору лечебных мероприятий при возникновении поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с ХБП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных.

В основу работы положены данные клинического наблюдения, обследования и лечения больных с хроническими болезнями почек (ХБП) недиабетической этиологии по поводу патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В Республиканском Нефрологическом Центре при III клинике ТМА в 2010-2012 года были обследованы 40 больных в 3 и 4 стадии ХБП. Обследовано 17 женщин и 23 мужчин в возрасте от 18 до 71 лет (таблица 1). Средний возраст больных составил 40 ± 6.2 лет. Длительность заболевания колебалась от 2 до 8 лет, в подавляющем случае находились в пределах 3-6 лет, составив в среднем $6,7 \pm 3.2$ года.

Таблица 1

Распределение больных с ХБП по возрасту и полу

		3 стадия ХБП (n = 20)		4 стадия ХБП (n = 20)	
		абс.(n)	%	абс.(n)	%
пол	муж.	13	65	12	60%
	жен.	7	35	8	40%
возраст, лет	18 -39	10	50%	8	40%
	40-49	3	15%	5	25%
	50 и старше	7	35%	7	35%

В стационар больные поступали в связи с прогрессированием заболевания. Оценка эффективности и безопасности лечения основывалось на мониторинге общего состояния больных, клинического течения болезни, лабораторных и инструментальных показателей.

Все больные были обследованы при поступлении в стационар, а также после 10 дневного комплексного лечения. Комплексное лечение больных включало: диету (стол №7) с адекватным приемом жидкости; коррекцию метаболического ацидоза и электролитного баланса.

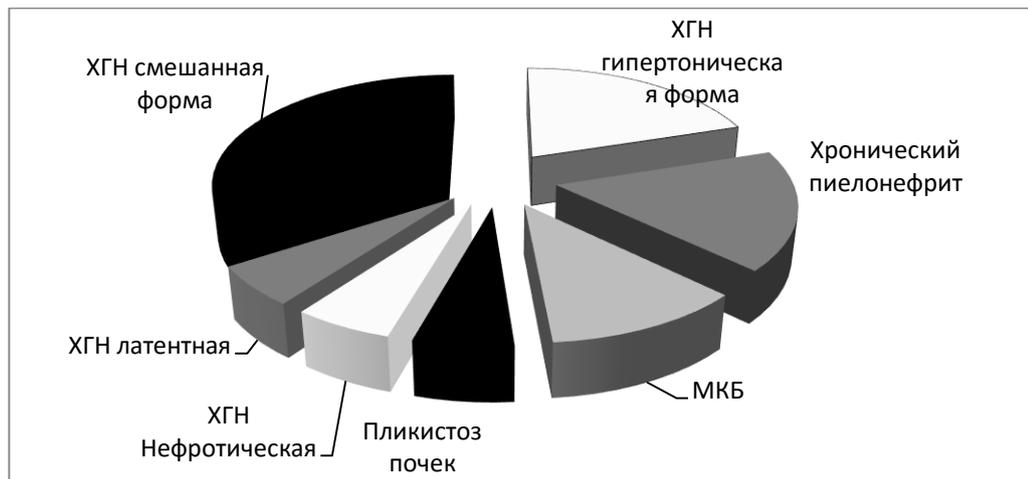
Таблица 2

Нозологические единицы приведшие к ХБП

№	Нозологическая единица	Количество больных n=40	%
1	ХГН смешанная форма	14	35%
2	ХГН гипертоническая форма	8	20%
3	ХГН нефротическая форма	3	7.5%
4	ХГН латентная форма	2	5%
5	хронический пиелонефрит	7	17.5%
6	поликистоз почек	2	5%
7	мочекаменная болезнь	4	10%

Нозологические единицы приведшие к развитию ХБП были следующими (таблица 2): ХГН гипертоническая форма 8 (20 %), ХГН нефротическая форма 3 (7.5%), ХГН смешанная форма 14 (35%), ХГН латентная форма 2 (5%), хронический пиелонефрит 7 (17.5%), мочекаменная болезнь 4 (10%), поликистоз почек 2 (5%).(рис 1).

Рис 1. Заболевания приведшие к ХБП



Все больные были разделены на 2 группы:

- 1-ая группа наблюдения состояла из 20 больных с 3 стадией ХБП.
- 2-ая группа наблюдения состояла из 20 больных 4 стадией ХБП.

Диагностика ХБП осуществлялась путем комплексного обследования.

Пациентам наряду с клиническим обследованием проводились лабораторные и инструментальные методы исследования. Стадия ХБП устанавливалась в соответствии с классификацией предложенной американскими нефрологами (K/DOQI, 2002).

Критериями включения пациентов в данное исследование были:

1. Мужчины и женщины с ХБП.
2. Возраст пациентов от 18 до 71 лет включительно.
3. Отсутствие признаков острого нарушения коронарного кровообращения, острой левожелудочковой, дыхательной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения.
4. Обязательное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из данного исследования:

1. Положительная реакция на HbsAg в сыворотке крови больного.
2. Недавнее (в течение последних 3-х месяцев) обследование и лечение

пациентов по поводу патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и отсутствие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта в настоящий момент.

3. Употребление наркотиков в настоящее время или в анамнезе.
4. Тяжелое состояние пациента на момент обследования.
5. Отказ пациента от участия в проводимом исследовании.

Дизайн проводимого нами исследования представлен на рис.2

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

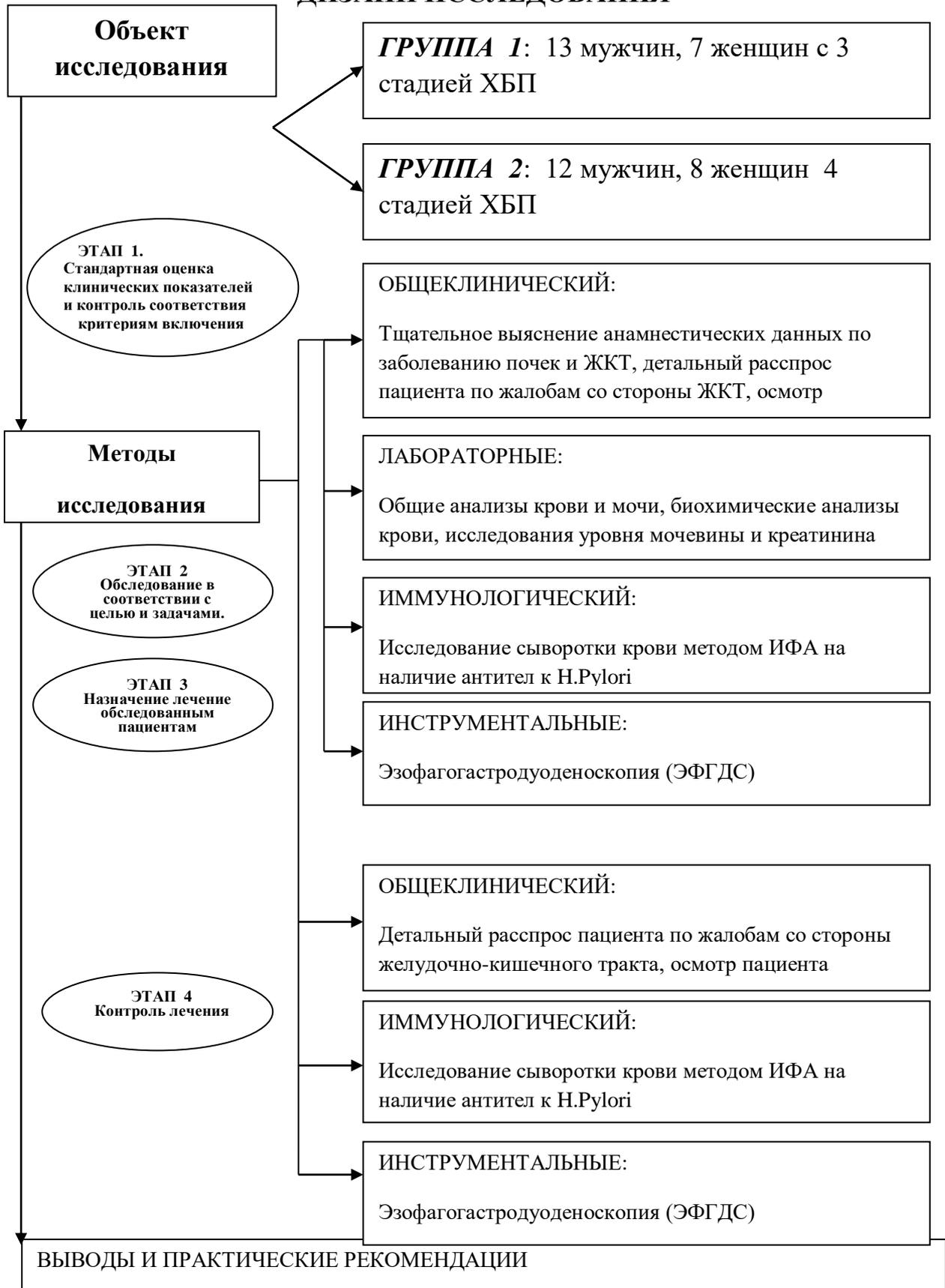


Рис. 2 Дизайн исследования

2.2. Методы исследования.

2.2.1. Общеклинические методы исследования.

Всем пациентам были выполнены общеклинические исследования, включающие исследование общего анализа крови, общего анализа мочи; биохимическое исследование крови с определением уровня креатинина и мочевины, общего белка, функциональных проб печени, общего билирубина. Также пациентам была выполнена электрокардиография (ЭКГ), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек. Для диагностики поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, кроме клинического обследования, использовался инструментальный метод – эзофагогастродуоденоскопия и иммунологический метод исследования.

Для более тщательного выяснения жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, клинической картины заболевания со стороны ЖКТ был предложен следующий опросник (Сазонова Е.,2005), представленный в таблице №3

Таблица 3

Опросник для выявления жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта и факторов риска возникновения заболеваний ЖКТ

№	В о п р о с ы
1	Снижен ли у Вас аппетит?
2	В течение какого времени наблюдается снижение аппетита?
3	Не отмечаете ли Вы снижение веса за последние полгода, год?
4	На сколько кг Вы похудели за указанное Вами время?
5	Беспокоит ли Вас тошнота (до, после приема пищи, не связана с приёмом пищи)?
6	Как часто тошнота возникает и в течение какого времени Вас беспокоит?
7	Не связана ли у Вас тошнота с подъёмом или понижением АД?
8	Не было ли эпизодов рвоты за последнее время (последние 3 месяца)?

9	Не было ли у Вас рвоты «кофейной» гущей (если была, то сколько раз)?
10	Бывает ли у Вас изжога?
11	Не усиливается ли у Вас изжога при наклонах туловища (при работе в наклон)?
12	Беспокоит ли Вас отрыжка (воздухом, съеденной пищей, тухлым, кислым)?
13	Беспокоят ли Вас боли в животе?
14	Уточните характер болей в животе (ноющие, острые, спастические, колющие, режущие)?
15	Беспокоят ли Вас боли в эпигастральной области?
16	Время возникновения болей в эпигастрии? Их частота? • До после во время еды
17	Бывают ли у Вас «голодные» ночные боли в эпигастральной области?
20	Бывает ли у Вас чувство тяжести, чувство переполнения в желудке после еды?
21	Если беспокоит чувство тяжести в желудке после еды, то как часто оно возникает (ежедневно, 2-3 раза в неделю, 1 раз в неделю, 1 -2 раза в месяц)?
22	Есть ли у Вас проблемы со стулом (поносы, запоры, их чередование)?
23	Бывает ли у Вас тёмный, почти «чёрный» стул (мелена), кровь в кале? (если ответ «да», то сколько таких эпизодов Вы отмечали?)
24	Не принимаете ли Вы сорбенты (активированный уголь, полифепан), препараты Бе?
25	Беспокоит ли Вас горечь во рту?
26	Как часто возникает чувство горечи во рту (ежедневно, 2-3 раза в неделю, 1 раз в неделю, 1 -2 раза в месяц)?
27	Связываете ли Вы возникновение чувства горечи во рту с погрешностями в диете?
28	Беспокоят ли Вас боли в правом подреберье?
29	Как часто эти боли в правом подреберье возникают (ежедневно, 2-3 раза в неделю, 1 раз в неделю, 1 -2 раза в месяц)?
30	Уточните характер болей, возникающих в правом подреберье (ноющие, тупые, колющие, острые, режущие)?
31	С чем Вы связываете возникновение болей в правом подреберье (с нарушением диеты, с физической нагрузкой, с приёмом алкоголя)?
32	Возникает ли у Вас чувство тяжести в правом подреберье?

33	Если чувство тяжести в правом подреберье возникает, то как часто это происходит (ежедневно, 2-3 раза в неделю, 1 раз в неделю, 1-2 раза в месяц)?
34	Бывают ли у Вас боли в левом подреберье?
35	Не носят ли эти боли опоясывающего характера?
36	С чем Вы связываете возникновение болей в левом подреберье (с погрешностями в диете, с физической нагрузкой, с возникновением
38	Проводилась ли Вам когда-либо ЭФГДС?
39	Принимаете ли Вы в настоящее время следующие лекарственные препараты (НПВС, гормоны, аспирин)?
40	Не было ли у Ваших родителей, других родственников язвенной болезни, каких-либо других заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта?
41	Были ли у Вас операции по поводу патологии желудочно-кишечного тракта?
42	Вы курите?
43	Не злоупотребляете ли Вы алкоголем?
44	Сколько раз в день Вы принимаете пищу?
45	Вы питаетесь реже 3-х раз в день?

После беседы с пациентом проводился его объективный осмотр с проведением детального осмотра органов желудочно-кишечного тракта.

2.2.2. Лабораторно-инструментальные методы:

Обследование включало: общий анализ крови, биохимический анализ крови: мочевины, креатинина, Калий, Натрий, коагулограмма, определение времени свертывания крови (ВСК), иммунологический метод, общий анализ мочи, суточную протеинурию, анализ мочи по Нечипоренко, определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов (почек, печени), рентгеноскопия грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).

Учитывая цель и задачи исследования, всем пациентам были проведены:

Общий анализ крови:

-определение гемоглобина по унифицированному гемоглобинцианидному методу;

-количество эритроцитов и лейкоцитов унифицированным методом подсчета в камере Горяева;

-скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли унифицированным микрометодом Панченкова;

-лейкограмма с окраской по Романовскому;

-ВСК определяли по методу Моравица;

- общий анализ мочи (определение белка по методу Роберта);

- анализ мочи по Нечипоренко (определение лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров в 1 мл мочи)

- определяли суточную экскрецию белка;

- суточный диурез;

- креатинин крови (определение кинетическим методом Яффе);

-мочевина крови (определение кинетическим UV методом, уреазным);

- СКФ (определение концентрации креатинина сыворотки крови по формуле MDRD- Modification of diet in Renal Disease Study)

Биохимический анализ крови определяли в биохимическом анализаторе с применением специальных биотестов:

- содержание билирубина и его фракций- методом Yendrassik, Clehgorн;

- содержание общего белка – биуретовым методом;

- определение белковых фракций методом электрофореза на бумаге по Grossmann, Hanning в модификации А.Т.Гуревича;

- аланинтрансферазу (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ) калометрическим методом;

- содержание ионов К, Na на анализаторе Beckman;

Ультразвуковое исследование печени, почек проводилось с помощью аппарата «Superscan-50».

Электрокардиографию с помощью электрокардиографа «BIOSET» Германия.

- Эзофагогастродуоденоскопия

2.2.3. Эзофагогастродуоденоскопия.

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и 12-перстной кишки являлось одним из основных методов оценки состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Данный метод позволяет оценить состояние слизистой оболочки пищевода, желудка, 12-перстной кишки (выявить гиперемия, рыхлость, отечность, гипертрофию, атрофию слизистой, наличие эрозий, язв, опухолей, их вид, размеры, локализацию), выявить недостаточность кардии, диагностировать грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, наличие дуодено-гастрального рефлюкса.

Было получено устное согласие каждого пациента на участие в исследовании.

2.2.4. Иммунологический метод.

Для выявления H.pylori - инфекции использовался метод ИФА для выявления суммарных антител M, A и G) к антигенам H.pylori в сыворотке крови.

Применялась диагностическая иммуноферментная тест-система «Human».

Забор крови производили натощак в чистые сухие пробирки без применения антикоагулянтов. Кровь центрифугировалась при скорости 1500 об/мин в течение 15 минут, после чего сыворотка крови замораживалась при температуре -20°C и использовалась для исследования в течение 5 дней.

Основным свойством тест-системы является способность выявлять в сыворотке крови человека специфические иммуноглобулины классов М, А и G к антигенам *H.pylori* за счет их одновременного взаимодействия с рекомбинантными антигенами, иммобилизованными на поверхности лунок разборного планшета (стрипов) и входящими в состав конъюгата. В качестве антигенов используются очищенные рекомбинантные белки-аналоги специфических белков клеточной стенки *H.pylori*. Один и тот же рекомбинантный белок Сщ А иммобилизован на поверхности планшета для ИФА и конъюгирован с пероксидазой хрена. Одним сайтом специфичные к белку Са§ А *H.pylori* иммуноглобулины связываются с белком на планшете, а другим специфичным сайтом с конъюгатом.

Специфический конъюгат взаимодействует только с антителами, связавшимися с Са§ А *H.pylori*.

Тест одностадийный. Общее время проведения реакции не превышает 2 часа.

Результаты ИФА регистрировались с помощью спектрофотометра, измеряя оптическую плотность (ОП) на длине волны 450 нм. Результаты исследований оценивались только в том случае, если среднее значение ОП в контроле К^{''} (отрицательный контрольный образец) и значение ОП в контроле К⁺ (положительный контрольный образец) соответствовали требованиям, приведенным в таблице 4.

Таблица 4

Требования для оценки результатов	
Контроли	Среднее значение
ОП_{ср} К^{''}	<0,25
ОП к⁺	>0,6

Оптическую плотность сыворотки рассчитывали по формуле:

ОП_{крит} = ОП_{ср}К⁻ + 0,2, где ОП_{ср} К⁺ - среднее значение оптической плотностиК

Интерпретация результатов производилась с использованием таблицы 5.

Интерпретация результатов

Оптическая плотность сыворотки	Результат	Титр антител
от 0 до ($ОП_{крих} - 0,05$)	отрицательный	менее 1:10
от ($ОП_{крит} - 0,05$) до ($ОП_{крит} + 0,05$)	сомнительный	1:10
от ($ОП_{крит} + 0,05$) до 2 х $ОП_{крит}$	слабо-положительный	1:20
от 2 х $ОП_{крит}$ до 3 х $ОП_{крит}$	положительный	1:40
от 3 х $ОП_{крит}$ до 6 х $ОП_{крих}$	сильно-положительный	1:80 .
от 6 х $ОП_{крит}$ до 9 х $ОП_{крит}$	сильно-положительный	1:160
от 9 х $ОП_{крит}$ до 11 х $ОП_{крит}$	сильно-положительный	1:320

2.2.5 Математические методы анализа и оценка результатов исследования.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы «Statistica for Windows 6.0» с использованием t-критерия Стьюдента для независимых и зависимых выборок.

Уровень $p < 0,05$ был признан границей статистической значимости, когда вероятность различия превышала 95%.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая картина поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с 3 и 4 стадией ХБП.

По результатам нашего исследования пациенты с 3 стадией ХБП предъявляли следующие жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (таб.6): тошнота (n= 7; 35%), рвота n= 5; 25%), изжога (n= 4; 20%), отрыжка (n= 4; 20%), снижение аппетита (n= 6; 30%), боли в эпигастральной области (n= 6; 30%), горечь во рту (n=2; 10%), расстройства стула n=3; 15%).

Из 20 больных с 4 стадией ХБП тошнота встречалась у 13 (65%) пациентов, рвота у 9 (45%), изжога у 6 (30%), отрыжка у 7 (35%), снижение аппетита - у 8 (40%), боли в эпигастральной области у 10 (50%), горечь во рту у 4 (20%) и расстройство стула встречалась у 6 пациента (30%).

Таблица 6

Жалобы пациентов со стороны ЖКТ 3 и 4 стадии ХБП

Предъявляемые жалобы		3 Стадия ХБП		4 Стадия ХБП	
		n=20	%	n=20	%
Снижение аппетита		15	75%	18	90%
Снижение массы тела		5	25%	7	35%
Изжога		4	20%	6	30%
Отрыжка		4	20%	7	35%
Тошнота		7	35%	13	65%
Рвота		5	25%	9	45%
Боли в эпигастрии	До еды	2	10%	4	20%
	После еды	3	15%	4	20%
	До и после еды	1	5%	2	10%
Горечь во рту		2	10%	2	10%

Расстройства стула	3	15%	6	30%
Метиоризм	2	10%	5	25%

При объективном осмотре пациентов обеих групп у большинства встречалась обложенность языка белым налётом: в 80 % в 1-ой группе наблюдения и в 90% 2-ой группе. В первой группе пациентов жалобы на снижение аппетита предъявляли 30% обследуемых и снижение массы тела отмечали 25% обследуемых. При осмотре пациенты пониженного питания встречались в 15%. Во 2-ой группе наблюдения снижение аппетита отмечали 40% обследуемых, потеря массы тела наблюдалась у 35% обследуемых, среди пациентов 20% были пониженного питания (таб.7).

Таблица 7

Данные осмотра органов ЖКТ у больных с 3 и 4 стадиями ХБП

Данные осмотра ЖКТ	3 Стадия ХБП		4 Стадия ХБП	
	n=20	%	n=20	%
Пониженное питание	3	15%	4	20%
Обложенность языка белым налетом	16	80%	18	90%
Субиктеричность склер	1	5%	2	10%
Болезненность в эпигастрии	5	25%	6	30%
Чувствительность по ходу кишечника	1	5%	2	10%
Болезненность в правом подреберье	2	10%	2	10%
Увеличение печени	2	10%	3	15%
Асцит	1	5%	1	5%

При сочетании эрозивных поражений эзофагогастроудоденальной области с хроническим холециститом у пациентов в 1 -ой и 2-ой группах

наблюдения присоединялись жалобы на чувство горечи во рту и болезненность в правом подреберье - у 10% в обеих группах. При осмотре субиктеричность склер встречалась в 5% и 10%) обследуемых в 1-ой и 2-ой группах наблюдения.

3.2 Лабораторные показатели больных 3-4 стадии ХБП.

У исследуемых двух групп наблюдались изменения лабораторных показателей. Известно, что анемия как осложнение ХБП встречается часто, особенно при поздних стадиях. Во 2-ой группе наблюдения анемия встречалась у 13 из 20 человек, у всех из них (65%) легкая степень тяжести (Hb 91 - 118 г/л). Лейкоцитоз в первой группе был отмечен у 5 из 20 пациентов соответственно (уровень L составил $10,0 - 15,8 \times 10^9/\text{л}$). Лейкоцитоз был выявлен у 3 из 20 человек (от 11,2 до $17,7 \times 10^9/\text{л}$) в группе с 4 стадией ХБП. Повышение СОЭ было отмечено у 15 из 20 пациентов 1 группы 15-25 мм/час. Во второй группе ускорение СОЭ было у 17 из 20 человек от 16 до 30 мм/час (таб. 8).

Таблица 8

Показатели общего анализа крови у больных 3 и 4 стадии ХБП

Параметры	Единицы измерения	Норма	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=20)
Гемоглобин	г/л	120-160	101±10,6*	94±1,7*
Эритроциты	10^{12}	3.9-5.0	3,6±0,4	3,3±1,6
Лейкоциты	$10^9/\text{л}$	4.0-9.0	8,1±2,6	8,5±0,6
Эозинофилы	%	0-5	3,3±1,5	3,8±1,1
Палочкоядерные	%	1-6	5,3±0,2	5,2±1,3
Сегментоядерные	%	47-72	64,7±1,4	61,4±0,4
Лимфоциты	%	19-37	27±5,4	29±1,2
Моноциты	%	3-11	7,9±0,3	8,2±1,2
СОЭ	мм/час	2-15	22,3±2,4*	25±6,7*

Примечание. Достоверность различия между группами *- $p < 0.05$

Биохимические анализы крови представлены в следующей таблице 9.

Таблица 9

Биохимические анализы крови у больных 3 и 4 стадии ХБП

Параметры	Единицы измерения	Норма	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=20)
Мочевина	ммоль/л	1.7-8.3	14±1,2	17±3,4
Креатинин	мкмоль/л	53-97	320±5,8	440±2,7
Общий белок	г/л	66-87	60,1±10,2	58,3±4,2
АЛТ	ммоль/л	<40 Ед/л	0,36±3,7	0,32±1,4
АСТ	ммоль/л	<20 Ед/л	0,29±0,02	0,29±0,08
Билирубин	мкмоль/л	8.5-20.5	10,3±1,3	8,8±0,9
Калий	ммоль/л	3.6-5.0	4,4±2,7	4,6±7,2
Натрий	ммоль/л	137-152	149±2,83	150±3,7
Фибриноген	г/л	2-4	4,5±3,3	5,8±0,7
ВСК	мин	3.5-5.5	3,3-3,6	3,0-3,4

Примечание. Достоверность различия между группами *- $p < 0.05$

Уровни креатинина, мочевины были повышены в различной степени вне зависимости от причины ХБП у всех обследуемых пациентов. СКФ была снижена у всех пациентов в первой группе на 48,5% и составила в среднем $41,5 \pm 1,2$, а у больных второй группы на 72,2% и составила $22,7 \pm 3,4$. Гипопротеинемия в группе с 3 стадией ХБП у 8 человек из 20, общий белок 46,3 - 64,5 г/л. Повышение уровня аминотрансфераз, общего билирубина не встречалось в обеих группах наблюдения.

Таким образом, при биохимических исследованиях крови выявлены признаки характерные для 3 и 4 стадии ХБП.

Таблица 10

Общий анализ мочи у больных 3 и 4 стадии ХБП

Параметры	Единицы измерения	3 Стадия ХБП n=20	4 Стадия ХБП n=20
Суточная протеинурия	г/сут	1,60±0,08*	1,85±1,2*
Суточный диурез	л/сут	1,4±0,03	1,5±0,07
Лейкоциты	В п/зр	5,5±0,2*	7,8±0,4*
Эритроциты	В п/зр	3,7±0,6	4,01±0,3
Цилиндры	В п/зр	1,6±1,7	1,9±2,2

Примечание. Достоверность различия между группами *- $p < 0.05$

Как мы видим из таблицы 10 при исследовании общего анализа мочи у всех больных 3 и 4 стадии ХБП выявлена протеинурия различной степени выраженности, количество лейкоцитов было умеренно повышено, в среднем до $5.5 \pm 0,2$ в п/зр у больных 3 стадии ХБП и до $7.8 \pm 0,4$ в п/зр у больных 4 стадии ХБП, эритроцитов до $3,7 \pm 0,6$ и $4,01 \pm 0,3$ в п/зр, цилиндров до $1,6 \pm 1,7$ и $1,9 \pm 2,2$ в п/зр соответственно.

Таким образом, в анализах мочи обследованных больных была умеренная протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия.

3.3. Эндоскопическая картина поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с 3 и 4 стадией ХБП.

При проведении ЭГДФС получены следующие результаты: у 40% больных 3 стадии ХБП имелся рефлюкс-эзофагит, у 20% больных - хронический простой гастрит и у 10% - эрозии желудка, у 25% больных обнаружен хронический гастродуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки была диагностирована у 5% больных, у 35% больных - дуоденогастральный рефлюкс желчи. У больных 4 стадии ХБП были более частые поражения ЖКТ, так рефлюкс-эзофагит встречался у 55% больных, у 35% больных имелся катаральный гастрит, у 40% больных гастродуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки была диагностирована у 20% больных, у 65% больных - дуоденогастральный рефлюкс желчи. Так же необходимо

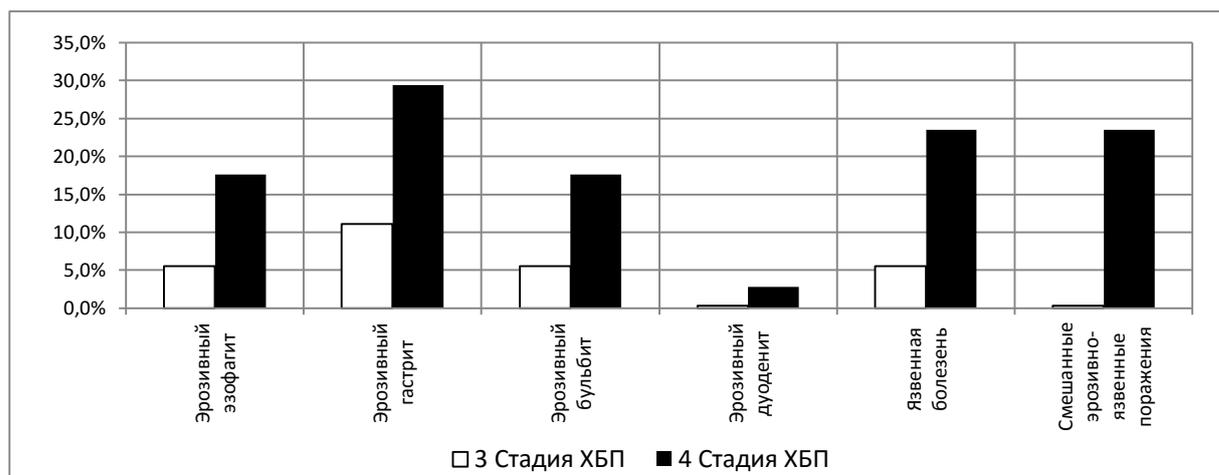
отметить что у многих больных имелись смешанные поражения пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Более подробная информация приведена в следующей таблице № 11:

Таблица 11

Результаты эзофагогастродуоденоскопии у больных 3 и 4 стадии ХБП

№	Поражения пищевода, желудка, 12-перстной кишки при ЭФГДС	3- Стадия ХБП		4- стадия ХБП	
		n=20	%	n=20	%
1.	Рефлюкс эзофагит	8	40%	11	55%
2.	Эрозивный эзофагит	1	5%	3	15%
3.	Полип пищевода	0	0	1	5%
4	Катаральный гастрит	4	20%	7	35%
5.	Эрозивный гастрит	2	10%	5	25%
6	Катаральный гастродуоденит	5	25%	8	40%
7	Эрозивный гастродуоденит	2	10%	3	15%
8	Эрозивный дуоденит	1	5%	5	25%
10	Язвенная болезнь желудка	0	0	0	0
11	Язвенная болезнь 12ПК	1	5%	4	20%
12	Постъязвенная рубцовая деформация луковицы	2	10%	3	15%
13	Дуоденогастральный рефлюкс желчи	7	35%	13	65%
14	Смешанные поражения	15	75%	16	80%

Рис.3. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта у больных 3-4 стадии ХБП



Как видно из диаграммы (рис 3.) эрозивный эзофагит встречался у 5% больных 3 стадии ХБП и у 15% 4 стадии ХБП, эрозивный гастрит у 10% и у 30%, эрозивный гастродуоденит у 10 и у 20% больных соответственно. У пациентов с 3 стадией ХБП эрозивный бульбит присутствовал у 5% больных, а эрозивный дуоденит и вовсе отсутствовал. В нашем исследовании язвенная болезнь желудка не встречалась, но язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки была у 5% больных 3 стадии ХБП и у 20% больных 4 стадии ХБП. Так же необходимо отметить, что у 80% пациентов 4 стадии ХБП имелись смешанные эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела ЖКТ.

Вид встречающихся эрозий у больных с 3 и 4 стадией ХБП

**Вид эрозий в желудке и 12-перстной кишке в 1-ой и 2-ой группах
наблюдения**

	Вид эрозий									
	геморрагич.		точечные		полипоидные		без уточн.вида		всего	
	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.
В пищеводе	0	0	0	0	0	0	1	3	1	3
%	0	0	0	0	0	0	5%	15%	5%	15%
В желудке	0	2	1	3	0	2	3	1	4	8
%	0	10%	5%	15%	0	10%	15%	5%	20%	40%
В 12-ПК и луковице 12- ПК	0	1	1	2	0	0	0	2	1	5
%	0	5%	5%	10%	0	0	0	10%	5%	25%

В первой группе больных в 5% (таб.12) случаях встречались точечные эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, в 15% случаях эрозии не уточнялись. Во второй группе больных наиболее часто встречались геморрагические эрозии в желудке - в 10% и полипоидные в 10%, в 12-перстной кишке и её луковице (в 5%), включая эрозивный гастрит, эрозивный бульбит, эрозивный дуоденит, смешанные эрозивные поражения и эрозивно-язвенные поражения. По размерам в первой группе больных в желудке преобладали мелкие эрозии: у 1 человек из 4 (25%), включая эрозивный гастрит, смешанные эрозивные поражения и эрозивно-язвенные поражения. В 12-перстной кишке и её луковице во первой группе мелкие эрозии до 0,5 см у 2см не встречались. Во второй группе больных с наибольшей частотой встречались точечные эрозии в желудке, у 4 человек

из 8 (50%) и в 12-перстной кишке, её луковице - в 40% случаев. Во 2-ой группе пациентов по размерам в желудке наиболее распространёнными оказались мелкие эрозии до 0,5 см у 5 из 8 человек (в 62,5% случаев).

По месту расположения эрозий наблюдалась следующая картина, представленная в таблице 13

Таблица 13

Месторасположение эрозий в пищеводе, желудке, 12-перстной кишке и её луковице у больных 3 и 4 стадии ХБП

Группы	Месторасположение эрозий												
	пищевод					желудок					12-ПК		
	с/3	н/3	с/3 + н/3	аб д. от д.	все го	ант. отд.	тело	ант + тело	преп. зона	все го	луко- вица	12- ПК	все- го
Первая группа	0	1	0	0	1	1	0	3	0	4	0	1	1
%	0	100%	0	0	100%	25%	0	75%	0	100%	100%	0%	100%
Вторая группа	1	2	0	0	3	3	1	4	0	8	3	2	5
%	33,3%	66,7%	0	0	100%	50%	12,5%	37,5%	0	100%	60%	40%	100%

Примечание: с/3 - средняя треть; н/3 - нижняя треть; абд.отд. - абдоминальный отдел; ант.отд.- антральный отдел;

Во второй группе по сравнению с первой группой наблюдения эрозивные процессы носят наиболее распространённый характер в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишки. Во второй группе в

пищеводе эрозии выявлялись в с/3 и н/3, в первой группе эрозии встречались только в н/3 пищевода. Во первой группе пациентов в желудке эрозии наиболее часто встречались одновременно в 2-х отделах: антруме и теле желудка – в 75% случаев, в то время, как во 2-ой группе наблюдения эта локализация наблюдалась в 37,5% случаев и наиболее распространённым оказалось месторасположение эрозий в антральном отделе желудка (50%). В 12-перстной кишке в обеих группах эрозии чаще встречались в луковице 12-перстной кишки.

Эрозивно-язвенное, язвенное поражения во второй группе встречались несколько чаще, чем в первой группе наблюдения и язвы были большими по размерам.

У пациентов, имеющих эрозивные или эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при различных стадиях ХБП, сохраняются похожие тенденции в лидирующих жалобах и данных объективного осмотра. Отличие состоит в том, что некоторые жалобы, такие, как пониженный аппетит, снижение массы тела, боли в животе, метеоризм, встречаются меньше при 3 стадии ХБП. При осмотре болезненность в эпигастрии не всегда встречается у пациентов с эрозивными поражениями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при 3 стадии ХБП и возрастает у пациентов с 4 стадией ХБП, встречаясь у 30 и 50% соответственно.

Таким образом, поверхностные (катаральный гастрит, рефлюкс-эзофагит), эрозивные, эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела ЖКТ являются частой гастроэнтерологической патологией у больных с ХБП. Частота, распространённость этих поражений связаны со стадией ХБП.

У больных с ХБП эрозивные, эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела ЖКТ носят разнообразный характер, среди них ведущее место занимают эрозивный гастрит и смешанные эрозивные поражения.

Особенностью клинической картины у больных с поражением эзофагогастродуоденальной зоны у больных с 3 и 4 стадии ХБП является выраженность болевого эпигастрального синдрома менее, чем у половины больных и наличие частых диспепсических расстройств, связанных не только с патологией ЖКТ, но и с ХБП.

3.4. *H.pylori* - инфекция у больных с 3 и 4 стадией ХБП.

Для выявления *H.pylori* - инфекции был использован метод ИФА для выявления суммарных антител к антигенам *H.pylori* в сыворотке крови. Серологический метод ИФА с определением суммарных *At* в сыворотке крови к антигенам *H.pylori* (с помощью тест-системы «Human») оказался информативным у пациентов с 3 и 4 стадии ХБП.

По результатам ИФА, позитивный результат на *H.pylori* был выявлен у 10 из 17 пациентов с 3 стадией ХБП (у 58,8%), и у 12 из 18 пациентов с 4 стадией ХБП (у 66,6%). Данные результатов серологического метода ИФА по выявлению *At* к антигенам *H.pylori* представлены в таблице 14.

Используя серологический метод исследования в 1-ой группе, к *H.pylori* были выявлены у 10 из 17 человек (58,8%). Из них отрицательный результат был у 7 человек, сомнительный результат не был зафиксирован, слабо положительный был у 1 больного, положительный у 3 и преобладал сильно положительный результат на наличие к *H.pylori* у 6 (у 3 человек - титры составили 1/80, у 1 пациентов - 1/160, у 2 человек - 1 /320) человек.

У больных во второй группе антитела к *H.pylori* были выявлены у 12 из 18 человек (66,6%). Из них отрицательный результат был у 6 человек, сомнительный и слабо положительный результат не был выявлен, положительный был у 4 и так же преобладал сильно положительный результат на наличие к *H.pylori* у 8 (у 1 человек - титры составили 1/80, у 4 пациентов - 1/160, у 3 человек - 1 /320) человек.

Таблица 14

Данные результатов ИФА по выявлению Ат к Ag *H.pylori* у больных с 3-4 стадией ХБП

Группы наблюдения	Титры Ат	Результат	Кол-во человек
ХБП 3 стадия	1:10	сомнительный	0
	1:20	слабо положительный	1
	1:40	положительный	3
	1:80	сильно положительный	3
	1:160	сильно положительный	1
	1:320 и 1 >320	сильно положительный	2
		отрицательный	7
	Итого:		
ХБП 4 стадия	1:10	сомнительный	0
	1:20	слабо положительный	0
	1:40	положительный	4
	1:80	сильно положительный	1
	1:160	сильно положительный	4
	1:320 и 1 >320	сильно положительный	3
		отрицательный	6
Итого:			18

При исследовании соотношения у больных эрозивно-язвенных и смешанных поражений верхнего отдела ЖКТ в зависимости от наличия и отсутствия в крови *H.pylori* выявлены следующие данные (таб. 15): у 6 больных 3 стадии ХБП имелись эрозии различной локализации, у 1 больного язвенная болезнь и у 11 больных имелись смешанные поражения верхнего отдела ЖКТ без эрозий. Из них у 5 больных с эрозивно-язвенными поражениями и у 6 больных со смешанными поражениями верхнего отдела ЖКТ определили антитела на наличие *H.pylori*. У 12 больных 4 стадии

ХБП у которых имелись эрозивно-язвенные и у 15 смешанные поражения верхних отделов ЖКТ без эрозий, определили антитела на наличие *H.pylori*.

Таблица 15

Изменения при ЭФГДС в зависимости от наличия *H.pylori* в крови у больных с 3-4 стадия ХБП

	Изменения при ЭФГДС	3 Стадия ХБП n=17	4 Стадия ХБП n=18
<i>H.pylori</i> “+”	Эрозивные, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ.	5	12
	Смешанные поражения ЖКТ без эрозий	6	15
<i>H.pylori</i> “-”	Эрозивные, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ.	1	4
	Смешанные поражения ЖКТ без эрозий	5	3

3.5. Лечение больных 3 и 4 стадия ХБП.

Лечение больных с поражением верхнего отдела ЖКТ у больных 3 и 4 стадии ХБП было комплексным, включающим в себя базисное лечение, а также непосредственно лечение поражения верхнего отдела ЖКТ. Базисное лечение включало диету (стол № 7) и медикаментозную терапию. Стол №7 включал ограничение соли до 3 г в сутки, белка до 1 г на 1 кг веса, жидкости до 600-800 мл в сутки. Медикаментозная терапия включала: гипотензивные препараты (нифедикард 30 мг по 1 таб 2 или 3 раза в сутки ежедневно), диуретики (фуросемид 40 мг в сутки, утром натощак),

энтеросорбенты (фильтрум-сти по 2 таб 3 раза в день, леспенефрил по 1 ч.л 3 раза в день), препараты железа (космофер 5,0 мл + 0,9%-200 мл натрий хлор №3, феррум-лек по 1 таб 2 раза в день), кишечный диализ (сорбит 100 мг+1 литр воды). Непосредственное лечение поражения верхнего отдела ЖКТ зависело от наличия или отсутствия АТ к *H.pylori* в крови. У больных с наличием в крови АТ к *H.pylori* была проведена эрадикационная терапия по следующей схеме: Пантопразол (нольпаза) по 20 мг х 2 раза в день за 30 минут до еды + амоксициллин по 1,0 гр х 2 раза в день после еды 10 дней + кларитромицин (фромилид) 500 мг х 2 раза в день после еды 10 дней, а также больным с дуоденогастральным рефлюксом желчи прокинетики- допрокин 10 мг х 3 раза в день. У больных с отсутствием АТ к *H.pylori* был назначен пантопразол (нольпаза) по 20 мг х 2 раза в день, больным с дуоденогастральным рефлюксом желчи прокинетики- допрокин 10 мг х 3 раза в день, а также больным с эрозиями дополнительно был назначен де-нол 360-480 мг в сутки в течение 4-8 недель.

Все пациенты лечение переносили хорошо, побочных явлений и осложнений не наблюдалось. Блок- схема комплексного лечения представлена на рисунке 4.

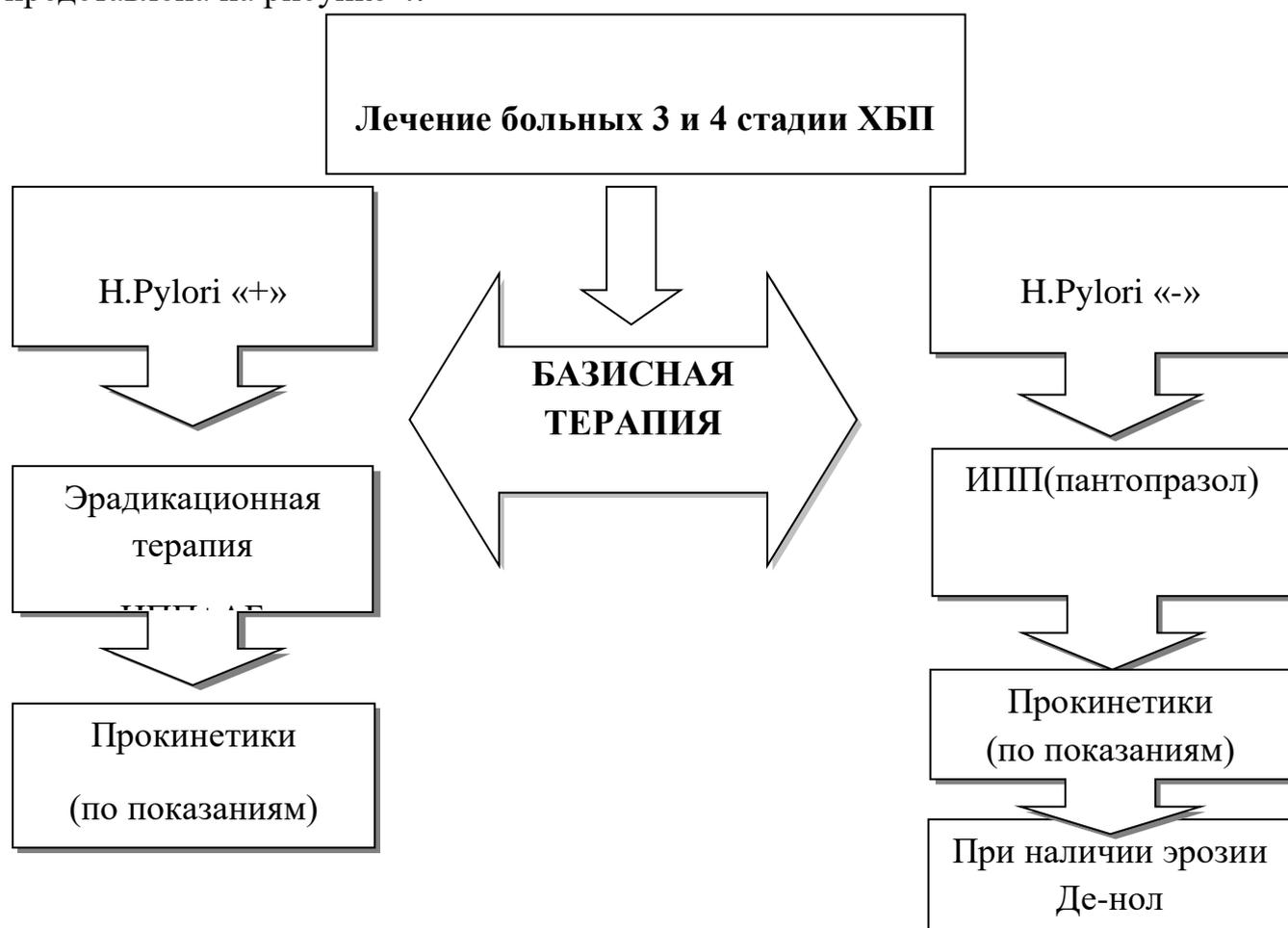


Рис.4 Блок-схема комплексного лечения больных с поражением верхнего отдела ЖКТ при 3 и 4 стадии ХБП.

3.6. Обоснование выбора схемы лечения при поражении эзофагогастродуоденальной зоны у больных с ХБП.

Из обследованных пациентов у 4 из 40 пациентов ранее была выявлена следующая патология со стороны верхнего отдела ЖКТ: у 2 из этих 40 человек — хронический гастрит, у 2 из 40 человек — рефлюкс-эзофагит. Исследование на *H.pylori* ранее не проводилось ни одному пациенту. 4 из 40 человек проводилось симптоматическое лечение ранитидином или омепразолом (омезом).

В группе пациентов с 3 стадией ХБП, у 2 из 20 были выявлены заболевания верхнего отдела ЖКТ в анамнезе, из них у 1 пациента ранее был выявлен хронический гастрит, у 1 пациента – рефлюкс- эзофагит. Исследования на выявление *H.pylori* не проводилось никому из пациентов. Двух пациентов лечили по схеме: омез + ранитидин. Все 20 пациентов на момент обследования предъявляли какие-либо жалобы со стороны желудочно- кишечного тракта, которые проанализированы в главе 3.1. У 7 из 20 человек были найдены эрозивные и язвенные поражения эзофагогастродуоденальной зоны. У 15 человек выявлен рефлюкс-эзофагит, хронический гастрит, хронический гастродуоденит, постязвенная деформация луковицы, дуоденогастральный рефлюкс желчи. Необходимо отметить что у всех больных были смешанные поражения верхнего отдела ЖКТ. Наличие *H.pylori* в крови найдено у 10 из 17 обследуемых. Из анамнеза установлено, что у 2 человек из 20 выявлены аллергические реакции на прием макролидов, у 2 из 20 человек - диспепсические расстройства на прием макролидов.

Больным с наличием в крови антител к *H.pylori* (+) была выбрана следующая схема эрадикационной терапии:

Пантопразол (нольпаза) по 20 мг х 2 раза в день за 30 минут до еды + амоксициллин по 1,0 гр х 2 раза в день после еды 10 дней + кларитромицин (фромилид) 500 мг х 2 раза в день после еды 10 дней.

Данная схема была выбрана согласно рекомендациям 4 Маастрихтского соглашения (2011г.), где в качестве антибиотиков первой линии эрадикационной терапии рекомендуется применять амоксициллин и кларитромицин.

Больным с наличием дуоденогастрального рефлюкса желчи к основной схеме был добавлен домперидон (допрокин) по 10 мг х 3 раза в день за 10-15 минут до еды.

Пациентам с отсутствием в крови антител к *H.pylori* «-» и поражением верхних отделов ЖКТ было назначено лечение: блокаторы протонной помпы – пантопразол (нольпаза) в течение 4-8 недель. Больным с наличием эрозий добавляли препараты висмута - де-нол 360-480 мг в сутки в за 40 минут до еды течение 4 недель.

На момент обследования в обеих группах, состоящих из 40 человек, каждый из пациентов предъявлял какие-либо жалобы со стороны пищеварительной системы. У 27 из 40 пациентов были обнаружены эрозивные, эрозивно-язвенные, язвенные поражения эзофагогастродуоденальной зоны, у остальных 13 пациентов были обнаружены изменения со стороны верхнего отдела ЖКТ без эрозивных, эрозивно-язвенных поражений (это различные сочетания рефлюкс-эзофагита, хронического гастрита, хронического дуоденита, хронического гастродуоденита). Пациентов, у которых было выявлено наличие *H.pylori*, лечили по известной эрадикационной схеме рекомендованной 4-Маастрихским консенсусом: пантопрозол по 20 мг х 2 раза в день за 30 минут до приема пищи, амоксициллин по 500мг 2 таб х 2 раза в день в течение 10 дней. По вышеуказанной схеме было пролечено из 22 человек с позитивным результатом на *H.pylori*. Если у пациента был выявлен дуодено-гастральный рефлюкс, к лечению добавляли прием домперидона

(допрокина) по 10 мг х 3 раза в день за 10-15 минут до еды на 3-4 недели. 1 пациент с наличием эрозивного поражения пищевода, желудка, 12-перстной кишки категорически отказался от предложенного лечения. Пациентам с наличием эрозивных поражений без участия Н.рylogi, назначалось следующее лечение: Ингибиторы протонной помпы пантопрозол (нольпаза) - 40 мг в сутки в течение 4-8 недель и де-нол - 480 мг в сутки в течение 4-6 недель Пациентам, без эрозивных поражений верхнего отдела ЖКТ с клинической симптоматикой и выявленными хроническим гастритом, рефлюкс-эзофагитом, хроническим гастродуоденитом в различных сочетаниях назначалась симптоматическая терапия: пантопрозол по 20 мг х 2 раза в день за 30 минут до еды в течении 4-6 недель.

ДИНАМИКА ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПОРАЖЕНИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ С ХПН ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

3.7 Динамика клинической картины у больных 3 и 4 стадии ХБП в процессе лечения.

После проведенного лечения на 11 день госпитализации больных клиническая картина при поражении верхнего отдела ЖКТ у больных с 3 и 4 стадии ХБП выглядела следующим образом. Жалобы пациентов до и после лечения со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов 3 и 4 стадии ХБП представлены в таблице 16.

Таблица 16

Жалобы со стороны ЖКТ до и после лечения у пациентов с ХБП

Предъявляемые жалобы		Группы наблюдения							
		3 стадия ХБП				4 стадия ХБП			
		до лечения п = 20		после лечения п = 14		до лечения п = 20		после лечения п = 16	
Снижение аппетита		15	75%	10	71,4	18	90%	14	87,5%
Изжога		4	20%	0	0	6	30%	1	6,25
Отрыжка		4	20%	0	0	7	35%	1	6,25%
Тошнота		7	35%	3	21,4	13	65%	4	25%
Рвота		5	25%	0	0	9	45%	2	12,5%
Боли в эпигастрии	До еды	2	10%	0	0	4	20%	0	0
	После еды	3	15%	0	0	4	20%	0	0
	До и после еды	1	5%	0	0	2	10%	0	0

Примечание: динамика прослежена у 14 из 20 человек в 1-ой группе наблюдения и у 16 из 20 человек во 2-ой группе наблюдения.

Болевой эпигастральный синдром полностью исчез у всех пациентов 3 и 4 стадии ХБП. Изжога перестала беспокоить всех больных 3 стадии и оставаясь у 1 из 6 человек 4 стадии ХБП. От отрыжки избавились все больные 3 стадии ХБП, она осталась у 1 из 7 (6.25%) человек у больных 4 стадии ХБП. Тошнота — одна из основных жалоб- перестала беспокоить 4 из 7 пациентов 3- стадии и 9 из 13 пациентов 4 стадии ХБП. По-видимому, такой процент пациентов, которых по-прежнему беспокоит тошнота, объясняется тем, что этот симптом связан не только с патологией желудочно-кишечного тракта, но и с уремической интоксикацией. Этой же причиной можно объяснить оставшееся снижение аппетита после лечения

у 71, 4% пациентов (у 10 из 15 человек) 3 стадии и 87,5% пациентов (у 14 из 18 человек) 4 стадии ХБП. Остальные жалобы, такие, как расстройство стула, горечь во рту, чувство дискомфорта в правом подреберье, метеоризм, стали беспокоить меньшее количество пациентов, хотя эти перемены не столь разительны, так как эти жалобы, в основном, связаны не с патологией пищевода, желудка, 12-перстной кишки, а с патологией со стороны кишечника, печени, желчного пузыря: их количество уменьшилось, по-видимому, в связи с тем, что пациенты старались соблюдать диету и принимали прокинетики.

Таблица 17

Данные осмотра ЖКТ до и после лечения у пациентов ХБП

Данные осмотра ЖКТ	Группы наблюдения							
	3 Стадия ХБП				4 Стадия ХБП			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	n=20	%	n=14	%	n=20	%	n=16	%
Пониженное питание	15	75%	10	71,4 %	18	90%	14	87,5 %
Обложенность языка белым налетом	18	90%	11	78,5 %	19	95%	13	81,2 %
Бледность кожных покровов	4	20%	3	15%	8	40%	7	35 %
Сухость кожных покровов	11	55%	6	42,8 %	15	75%	10	62,5 %
Болезненность в эпигастрии	10	50%	5	35,7 %	14	70%	7	43,7 %
Чувствительность по ходу кишечника	1	5%	0	0	2	10%	0	0

Чувствительность в правом подреберье	2	10%	1	7,1%	2	10%	1	6,25%
Увеличение печени (на 1,5-2 см)	2	10%	1	7,1%	3	15%	2	12,5%
Асцит	1	5%	0	0	1	5%	0	0

Как видно из таблицы 17 динамике при объективном осмотре у пациентов обеих групп обложенность языка белым налётом уменьшилось у 7 человек из 18 у больных 3 стадии и у 6 из 19 человек 4 стадии ХБП. Сухость кожных покровов уменьшилось у 5 из 11 человек 3 стадии и у 5 из 15 человек 4 стадии ХБП. Болезненность в эпигастральной области уменьшилось у половины больных: у 5 из 10 человек 3 стадии и 7 человек из 14 4- стадии ХБП. Чувствительность по ходу кишечника и асцит исчез у всех больных 3 и 4 стадии ХБП. Чувствительность в правом подреберье уменьшилось у половины больных (у 1 из 2 больных) в обеих группах.

3.8 Динамика лабораторных показателей у больных 3 и 4 стадии ХБП в процессе лечения.

После окончания 11 дневного стационарного лечения больных 3 и 4 стадии ХБП, при исследовании повторных лабораторных данных отмечена положительная динамика на фоне комплексной терапии (таблица 13): Гемоглобин достоверно повысился до $112,2 \pm 1,2$ г/л, лейкоциты достоверно снизились до $7,0 \pm 0,8$, сегментоядерные до $67,2 \pm 5,4$, моноциты до $6,1 \pm 1,2$, уровень СОЭ снизился до $13,4 \pm 2,6$ ($p < 0,05$) у больных 3 стадии ХБП.

У больных 4 стадии ХБП отмечена следующая динамика: Гемоглобин достоверно повысился до $108,2 \pm 1,2$ г/л, лейкоциты достоверно снизились до $7,2 \pm 0,7$, сегментоядерные до $65,3 \pm 5,4$, моноциты до $5,8 \pm 1,2$, уровень СОЭ снизился до $17,4 \pm 2,6$ ($p < 0,05$) у больных 4 стадии ХБП.

Таблица 18

**Лабораторные показатели больных 3 и 4 стадии ХБП до и после
лечения**

Параметры	Группы наблюдения			
	3 – стадия		4- стадия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гемоглобин	101±10, 6	112,2±1 ,2*	94±1,7	108,2±1,2 г/л*
Эритроциты	3,6±0,4	3,6±2,4	3,3±1,6	3,4±5,5
Лейкоциты	8,1±2,6	7,0±0,8	8,5±0,6	7,2±0,7
Эозинофилы	3,3±1,5	3,1±4,4	3,8±1,1	3,6±2,3
Палочкоядерные	5,3±0,2	5,1±0,6	5,2±1,3	5,1±1,2
Сегментоядерные	64,7±1, 4	67,2±0, 6	61,4±0,4	65,3±5,4
Лимфоциты	27±5,4	21±2,1	29±1,2	23±3,3
Моноциты	7,9±0,3	6,1±1,2	8,2±1,2	5,8±1,2
СОЭ	22,3±2, 4	13,4±2, 6*	25±6,7	17,4±2,6*

Примечание. Достоверность различия между группами *- p<0.05

При рассматривании результатов биохимических анализов крови у больных 3 стадии ХБП отмечалось достоверное снижение уровня мочевины до 12±5,6 ммоль/л, креатинина до 270±1,5 мкмоль/л, фибриногена до 3,1±0,5, а так же отмечалось удлинение ВСК крови до 4,1-6,3 мин.

У больных 4 стадии ХБП на фоне комплексной терапии, так же отмечалось снижение уровня мочевины до 17±3,4 ммоль/л, креатинина до 390±0,7 мкмоль/л, фибриногена до 3,9±3,1 г/л г/л который был

значительно повышенным до лечения. Так же отмечалось удлинение ВСК крови до 5,2-7,0 мин. (Таблица 19)

Таблица 19

Биохимические анализы крови у больных 3 и 4 стадии ХБП до и после лечения

Параметры	Группы наблюдения			
	3 – стадия ХБП		4- стадия ХБП	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Мочевина	14±1,2	12±5,6*	17±3,4	15±0,8*
Креатинин	320±5,8	270±1,5*	440±2,7	390±0,7*
Общий белок	60,1±10,2	63±2,7	58,3±4,2	61±0,6
АЛТ	0,36±3,7	0,32±0,7	0,32±1,4	0,31±0,5
АСТ	0,29±0,02	0,26±1,7	0,29±0,08	0,27±1,2
Билирубин	10,3±1,3	9,1±0,4	8,8±0,9	8,0±2,8
Калий	4,4±2,7	4,0±1,4	4,6±7,2	4,2±3,1
Натрий	149±2,83	140±0,5	150±3,7	145±1,6
Фибриноген	4,5±3,3	3,1±0,5*	5,8±0,7	3,9±3,1*
ВСК	3,3-3,6	4,1-6,3	3,0-3,4	5,2-7,0

Примечание: *- достоверное различие с исходным показателем ($p < 0,05$)

При исследовании общего анализа мочи у больных 3 стадии ХБП в динамике изменился следующим образом: протеинурия снизилась до $1,23 \pm 3,6$ г/сут, а так же отмечается достоверное снижение количество лейкоцитов до $4,3 \pm 2,4$ в п/зр, эритроцитов до $2,3 \pm 6,1$ в п/зр, цилиндров до $1,2 \pm 0,5$ в п/зр. При этом отмечается увеличение количество суточного диуреза до 1,7 л/сут. У больных 4 стадии ХБП так же отмечается положительная динамика: протеинурия снизилась до $1,40 \pm 5,6$, лейкоциты снизились до $4,9 \pm 5,2$ в п/зр, эритроциты снизились до $2,1 \pm 1,5$ в п/зр,

цилиндры снизились до $1,5 \pm 1,6$ в п/зр. Суточный диурез увеличился до $2,01 \pm 4,5$ л/сут (таб. 20).

Таблица 20

Общий анализ мочи у больных 3 и 4 стадии ХБП до и после лечения

Параметры	Группы наблюдения			
	3 Стадия ХБП		4 Стадия ХБП	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Протеинурия	$1,60 \pm 0,08$	$1,23 \pm 3,6^*$	$2,3 \pm 1,2$	$1,40 \pm 5,6^*$
Суточный диурез	$1,5 \pm 0,03$	$1,7 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,07$	$2,01 \pm 4,5$
Лейкоциты	$5,5 \pm 0,2$	$4,3 \pm 2,4^*$	$7,8 \pm 0,4$	$4,9 \pm 5,2^*$
Эритроциты	$3,7 \pm 0,06$	$2,3 \pm 6,1$	$4,01 \pm 0,03$	$2,1 \pm 1,5$
Цилиндры	$1,6 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,2$	$1,5 \pm 1,6$

Примечание: *- достоверное различие с исходным показателем ($p < 0,05$)

3.9 Динамика ЭФГДС у больных с 3 и 4 стадии ХБП в процессе лечения.

На 11 день госпитализации больных после завершения лечения больным 3 и 4 стадии ХБП была проведена повторная ЭФГДС. Как видно из таблицы 21 у больных 3 стадии ХБП после лечения прослежена положительная динамика: рефлюкс-эзофагит имелся у 2 из 8 пациентов (14,2%), катаральный гастрит имелся у 1 из 4 пациентов (7,14%), катаральный гастродуоденит имелся у 1 из 5 пациентов (7,14%), дуоденогастральный рефлюкс желчи имелся у 2 из 7 пациентов (14,2%). Эрозии различной локализации эпителизовались у 5 из 6, оставаясь лишь в желудке у 1 пациента (7,14%). Язва двенадцатиперстной кишки которая имела у 1 пациента также эпителизовалась.

Данные контрольной ЭГДФС у больных 3 и 4 стадии ХБП

№	Поражения пищевода, желудка, 12-перстной кишки при ЭФГДС	Группы наблюдения							
		3- Стадия ХБП				4- стадия ХБП			
		До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
		n=20	%	n=14	%	n=20	%	n=16	%
1.	Рефлюкс эзофагит	8	40%	2	14,2	11	55%	3	18,75
2.	Эрозивный эзофагит	1	5%	0	0	3	15%	0	0
3	Катаральный гастрит	4	20%	1	7,14%	7	35%	2	12,5%
4.	Эрозивный гастрит	2	10%	1	7,14%	6	30%	1	12,5%
5	Сочетанные катаральные поражения (гастродуоденит)	5	25%	1	7,14%	8	40%	2	12,5%
6	Сочетанные эрозивные поражения (гастродуоденит)	2	10%	1	7,14%	3	15%	1	6,25%
7	Эрозивный дуоденит	1	5%	0	0	5	25%	1	6,25%
8	Язвенная болезнь желудка	0	0	0		0	0	0	0
9	Язвенная болезнь 12ПК	1	5%	0	0	4	20%	0	0
10	Дуоденогастральный рефлюкс желчи	7	35%	2	14,2	13	65%	4	25%

Примечание: динамика прослежена у 14 из 20 человек у больных 3 стадии ХБП и у 16 из 20 человек 4 стадии ХБП.

После лечения у больных 4 стадии ХБП признаки рефлюкс-эзофагита сохранились у 3 из 11 пациента (18,75%), катарального гастрита у 2 из 7 (12,5%), катарального гастродуоденита у 2 из 8 (12,5%), дуоденогастрального рефлюкса у 4 из 13 пациента (25%). Эрозивный эзофагит исчез у всех больных, эрозивный гастрит сохранился у 1 из 6 пациента, эрозивный гастродуоденит у 1 из 3, эрозивный дуоденит у 1 из 5 пациента, язва 12 перстной кишки эпителизовалась у всех больных.

3.10 Динамика титра антител к *H.Pylori* у больных с 3 и 4 стадии ХБП после эрадикационной терапии.

На 8-10 неделю после проведенной эрадикационной терапии у больных 3 и 4 стадии ХБП был проведен повторный анализ крови на наличие антител к инфекции *H.Pylori* (ИФА). До лечения *H.Pylori* был положительный у 10 из 17 больных 3 стадии ХБП, после проведенной эрадикационной терапии у 3 из 10 больных (таблица 22). Из них у 1 пациента титр снизился в 3 раза, у 1 пациента титр снизился незначительно, 1 пациента титр был на границе с нормой. Успех эрадикации составил 70%.

У больных 4 стадии ХБП после проведенной эрадикационной терапии у 8 больных из 12 титр *H.Pylori* снизился до нормы, оставаясь положительным у 4 больных. Из них у 2 пациентов титр снизился в 2 раза, у 1 пациента титр снизился незначительно, 1 пациента титр был на границе с нормой. Успех эрадикации составил 66,6% (таб. 23)

Данные результатов ИФА в динамике по выявлению At к Ag *H.pylori* у больных с 3-4 стадией ХБП

Группы наблюдения	Титры At	Результат	Кол-во человек
ХБП 3 стадия	1:10	сомнительный	0
	1:20	слабо положительный	1
	1:40	положительный	1
	1:80	сильно положительный	1
	1:160	сильно положительный	0
	1:320 и 1 >320	сильно положительный	0
		отрицательный	7
	Итого:		
ХБП 4 стадия	1:10	сомнительный	0
	1:20	слабо положительный	1
	1:40	положительный	2
	1:80	сильно положительный	1
	1:160	сильно положительный	0
	1:320 и 1 >320	сильно положительный	0
		отрицательный	8
Итого:			12

Таблица 23

Динамика *H.pylori* у больных 3 и 4 стадии ХБП до и после лечения

<i>H.pylori</i>	Группы наблюдения							
	3 стадия ХБП				4 стадия ХБП			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	n=17	%	n=10	%	n=18	%	n=12	%
Положительный «+»	10	58,8%	2	20%	12	66,6%	5	33,3%

Отрицательный «-»	7	41,2%	8	80%	6	33,4%	7	66,6%
-------------------	---	-------	---	-----	---	-------	---	-------

Нами было замечено, что у пациентов с геморрагическими эрозиями удлинялся срок лечения до полного исчезновения эрозий. У больных 4 стадии ХБП у 3 человек, имеющих геморрагические эрозии в желудке, через 11 дней после лечения была выполнена контрольная ЭФГДС. У 2 из 3 пациентов эрозии в желудке и 12 ПК присутствовали, хотя эрадикация была достигнута. Было продолжено лечение ИПП и де-нолом до 8 недель. При контрольной ЭФГДС через 8 недель после начатого лечения эрозии исчезли полностью. Использование схем эрадикационной терапии в комплексной терапии у больных с поражением верхнего отдела ЖКТ, ассоциированного с *H.pylori*, в сочетании с эрозивными, эрозивно-язвенными поражениями верхнего отдела ЖКТ приводит к достоверному исчезновению эрозий, язв в эзофагогастродуоденальной зоне, что указывает на роль *H.pylori* в патогенезе эрозивных, эрозивно-язвенных поражений слизистой ЖКТ у больных с 3 и 4 стадии ХБП. При «-» результате на наличие *H.pylori* в слизистой желудка и наличии эрозий в верхнем отделе ЖКТ у больных с 3 и 4 стадии ХБП эффективным оказалось использование ингибиторов протонной помпы в сочетании с висмут-содержащими препаратами.

Таким образом, положительный эффект на заживление эрозивных, эрозивно-язвенных процессов в слизистой оболочке эзофагогастродуоденальной зоны и профилактики их осложнений оказывает комплексная терапия, включающая в себя лечение ХБП, посиндромное лечение проявлений ХБП и непосредственное лечение эрозий, язв.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические болезни почек – это неуклонно прогрессирующие заболевания, приводящие к постепенному угасанию их функций. Наиболее частыми причинами ХБП являются гломерулонефрит, пиелонефрит, другие интерстициальные нефриты и диабетическая нефропатия, которая в некоторых странах, в частности США, выходит на одно из первых мест среди причин терминальной ХПН, требующей лечения гемодиализом.

В среднем в мире ХБП страдают около 150-200 человек на 1 млн населения. Так, в Российской Федерации отмечается частота ежегодного возникновения ХБП в 60-100 случаях, а в США – до 180-200 на 1 млн населения. Большинство авторов отмечают преобладание этого заболевания у мужчин в возрасте 20-45 лет.

При поздних стадиях ХБП поражаются практически все органы и системы. Наиболее часто у таких больных поражаются органы пищеварительной системы, что частично связано с высокой распространенностью в популяции заболеваний желудочно-кишечного тракта. При этом велико значение специфических уремических факторов. На сегодня четко доказано наличие функциональной связи между почками и органами пищеварения, которые принимают активное участие в компенсации нарушений азотистого обмена при хронической уремии. Такие органы пищеварения, как желудок, кишечник, слюнные железы, печень и поджелудочная железа, участвуют в подобных компенсаторных механизмах путем повышения экскреции азотистых продуктов, при этом подобный экстрауренальный механизм компенсации начинает действовать еще до развития гиперазотемии. Наиболее часто и рано при ХБП поражается желудок, что определяется термином «нефрогенная гастропатия».

Актуальность настоящего исследования определяется высокой распространенностью поражения верхнего отдела ЖКТ у больных с ХБП,

что приводит к ухудшению качества жизни таких больных, а при несвоевременном выявлении поражений эзофагогастродуоденальной области и к тяжелым осложнениям, угрожающим жизни.

Вопрос о частоте поражений верхнего отдела ЖКТ и распространённости *H.pylori* и её роли в возникновении этих поражений остается противоречивым [В.М. Ермоленко, 1982; R. Sotoude hmanesk, A. АН Asgari et al., 2003; A. Davenport, T. Shallcross et al., 1991; D.Jaspersen, W.Fassbinder, P.Heinkell et al., 1995; O.Ozgur, S.Boyacioglu, M. Ozdogan et al., 1997].

Всё это обусловило необходимость проведения настоящего исследования.

В соответствии с поставленными целью и задачами нами было обследовано 40 больных с ХБП: 20 из них составили группу больных с 3 стадией ХБП, 20 пациентов с 4 стадией ХБП вошли во 2-ю группу наблюдения.

Средний возраст пациентов с 3 стадией ХБП составил $46,16 \pm 1,87$ лет, средний возраст пациентов 4 стадии ХБП составил $49,0 \pm 1,93$ лет. Набор клинического материала производился в Республиканском нефрологическом центре при 3 клинике ТМА.

Всем больным, кроме общеклинических анализов, инструментальных исследований (ЭКГ, Р-скопия грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, почек), проводилась ЭФГДС, иммунологический метод исследования- ИФА крови на наличие АТ к *H.Pylori*, а также для более тщательного выяснения жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, клинической картины заболевания со стороны ЖКТ был использован опросник (Сазонова Е.И., 2005).

Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи программы «Statistica for Windows 6.0» и программы «Biostatistica» на персональном компьютере.

Ведущими жалобами у больных с 3 и 4 стадии ХБП, с поражением верхнего отдела ЖКТ были жалобы на снижение аппетита и жалоба на тошноту, причем более чем у половины пациентов тошнота не связана с приёмом пищи. Тошноту и снижение аппетита можно объяснить не только выявленной патологией со стороны ЖКТ, но и имеющейся у всех пациентов уремической интоксикацией в той или иной степени. Болевой эпигастральный синдром встречался менее, чем у половины больных с ХБП: у 50% больных с 3 стадии ХБП и у 30% больных в с 4 стадии ХБП. При осмотре пациентов с ХПН, имеющих поражения верхнего отдела ЖКТ, болезненность в эпигастральной области выявлялась редко: у 25% и 30% у больных 3 и 4 стадии ХБП.

Проведенное исследование позволило установить, что у больных с 3 и 4 стадии ХБП высокая частота эрозивных, эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела ЖКТ – 65,0%. У пациентов с 4 стадией ХБП, частота поражения верхних отделов ЖКТ выше, чем у больных 3 стадии ХБП. Также у больных 4 стадии ХБП эрозивные, эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела ЖКТ носили более распространенный характер, а язвы были большими по размерам.

У больных 3 и 4 стадии ХБП эрозивные, эрозивно-язвенные, язвенные поражения пищевода, желудка, 12-перстной кишки и её луковицы были выявлены как отдельно, так и в различных сочетаниях. Поражения пищевода, желудка, 12-перстной кишки без эрозий чаще встречались у больных с 4 стадией ХБП (у 51,43%), по сравнению с больными 3 стадией ХБП (26,67%).

У больных 3 и 4 стадии ХБП 1-ое место по частоте встречаемости занимают эрозивный гастрит и смешанные поражения: по 10 и 25% и по 75% и 80%соответственно. На долю язвенных поражений у больных с 3 стадией ХБП пришлось 5,0% и у больных 4 стадии ХБП – 15,0%.

Комплекс различных механизмов принимает участие в развитии поражения эзофагогастродуоденальной области у больных с 3 и 4 стадии ХБП.

Наличие ХБП оказывает неблагоприятное влияние на слизистую оболочку пищевода, желудка, 12-перстной кишки. Уремическая интоксикация в сочетании с гипоксией органов и тканей играет роль в возникновении поражений верхнего отдела ЖКТ у больных с ХБП. Нами достоверно установлено, что с утяжелением стадии ХБП возрастает вероятность возникновения эрозивных, эрозивно-язвенных поражений эзофагогастродуоденальной зоны у больных с ХБП. Нами выявлено взаимосвязь между стадиями ХБП и частотой эрозивных поражений верхнего отдела ЖКТ.

По нашим наблюдениям, у больных с 3 и 4 стадии ХБП *H.pylori* «+» был выявлен у 58,8% и 66,6% соответственно. Однако нами достоверно установлено, что *H.pylori* в слизистой оболочке желудка оказывает влияние на развитие не эрозивных, эрозивных, эрозивно-язвенных процессов в эзофагогастродуоденальной зоне. Поэтому мы рекомендуем в лечение поражения верхних отделов ЖКТ, ассоциированных с *H.pylori*, включать общеизвестные эрадикационные схемы.

Анализ оценки лечения эрозивных, эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела ЖКТ у больных с ХБП, показал эффективность проводимого лечения.

В зависимости от стадии ХБП различается характер, распространенность поражений в эзофагогастродуоденальной области. С утяжелением стадии ХБП возрастает вероятность возникновения эрозивных, эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела ЖКТ у данной категории больных. Особенностью клинической картины этих поражений у больных с ХБП является частое течение в безболевым варианте с наличием диспепсических расстройств. Формирование эрозий, язв эзофагогастродуоденальной зоны у больных с ХБП происходит на

фоне хронического гастрита в активной стадии и при выраженности воспалительного процесса. *H.pylori*, оказывая влияние на степень воспаления и активность хронического гастрита, тем самым подготавливает благоприятную почву для возникновения эрозий и язв у пациентов.

Особенностями лечения пациентов с 3 и 4 стадией ХБП, имеющих поражения верхнего отдела ЖКТ, является комплексность проводимой терапии, а также использование эрадикационных схем (при наличии *H.pylori* “+”) с коррекцией дозы антибиотиков в зависимости от уровня клиренса креатинина у пациентов, находящихся на консервативном методе лечения по поводу основного заболевания.

ВЫВОДЫ:

1. Клиническая картина в условиях ХБП приобретает свои особенности и характеризуется стертой эпигастральной болевой синдром у 30-50% больных и частыми диспепсическими расстройствами, обусловленными как патологией ЖКТ, так и ХБП.
2. У больных с ХБП эндоскопическая картина верхнего отдела ЖКТ носит разнообразный характер: рефлюкс-эзофагит, эрозивный гастрит, эрозивный дуоденит, смешанные поражения, язва луковицы 12-перстной кишки; среди них ведущее место занимают эрозивный гастрит и смешанные поражения, на долю которых в приходится по 10 и 75%, у больных 3 стадии ХБП, и по 25 и 80%.
3. У пациентов с 3-4 стадией ХБП наличие антител к *H.pylori* в крови встречается более чем в половине случаев: при 3 стадией 58,8 % и в 66,6% при 4 стадией ХБП. Наличие *H.pylori* ассоциируется с более выраженной активностью воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, способствуя тем самым возникновению эрозий и язв у пациентов 3-4 стадией ХБП.
4. Включение в комплексное лечение больных ХБП с поражением верхнего отдела ЖКТ, известных эрадикационных схем приводят к исчезновению эрозий, язв.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая стертость клинических проявлений у больных 3 и 4 стадии ХБП необходимо проведение ЭГДФС для своевременного выявления эрозивных, эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела ЖКТ и их лечения.
2. При выявлении эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, а так же положительного результата на наличие *H.pylori*, рекомендуется использование в комплексном лечении известные эрадикационные схемы у больных 3 и 4 стадии ХБП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анашкин А.В.[и др.] /Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и распространённость *Helicobacter pylori* инфекции у больных после трансплантации почки / // Нефрология и диализ. - 2003. - Т.5, № 4. - С. 357-360.
2. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, К.Л. Каппулер, В.А. Исаков. - М.: Триада-Х, 1998.-483 с.
3. Аруин Л.И. Хронические эрозии желудка / Л.И. Аруин, А.А. Ильченко // Арх. патологии. - 1999. - № 5. - С. 51-54.
4. Богер М.М. Язвенная болезнь / М.М. Богер. - Новосибирск, 1986. - С. 256.
5. Василенко В.Х. Язвенная болезнь: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении / В.Х. Василенко, А.Л. Гребнев, А.А. Шептулин. - М.: Медицина, 1987. - 288 с.
6. Вахрушев Я.М. К вопросу о патогенезе и лечении эрозивных гастритов и дуоденитов / Я.М. Вахрушев, Е.В. Никитина // Клин, медицина, - 1999.-№2.-С. 28-31.
7. Вахрушев Я.М. Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и 12-перстной кишки [Электронный ресурс] / Я.М. Вахрушев, Е.В. Никитина // Рос. гастроэнтерологический журн. - 1998. - № 3. - Режим доступа: <http://medi.ru/gastr>.
8. Водолагин В.Д. Об эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Д. Водолагин // Клин, медицина. - 1997.- № 5.-С. 11-12.
9. Гланц С. Медико - биологическая статистика / С. Гланц. - М.: Практика, 1998.-459 с.
- 10.Грацианская А.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*: история изучения И современные подходы к диагностике, комплексной терапии / А.Н. Грацианская, П.А. Татаринцов // Междунар. журн. мед. помощи. - 2000. - № 7. _ с. 7-15.

11. Гречинская Д.А. Некоторые функциональные и морфологические изменения желудка при острой и хронической почечной недостаточности : автореф. дис ... канд. мед. наук / Д. А. Гречинская. - Киев, 1970. - 19 с.
12. Григорьев П.Я. *Helicobacter pylori*: гастрит, дуоденит (гастродуоденит), язвенная болезнь и другие геликобактерассоциированные заболевания / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко // Рос. гастроэнтеролог, журн. -1999. - № 4. - С. 85.
13. Дегтярёва И.И. Клиническая гастроэнтерология : руководство для врачей / И.И. Дегтярева. - М.: МИА, 2004. - 612 с.
14. Дегтярёва И.И. Язвенная болезнь: современные аспекты диагностики и лечения / И.И. Дегтярёва, Н.В. Харченко. - Киев, Здоров'я, 1995.-342 с.
15. Джавад-заде Н.Д. Заболевания и осложнения пищеварительного тракта / Н.Д. Джавад-заде, П.С. Мальков // Хроническая почечная недостаточность: (патофизиология, клиника, лечение). - М., 1978. - С. 58-65.
16. Дорофеев Г.И. Гастродуоденальные заболевания в молодом возрасте/ Г.И. Дорофеев, В.М. Успенский.-М.: Медицина, 1984. 160.
17. Ермоленко В.М. Хронический гемодиализ / В.М. Ермоленко // Основы нефрологии / под ред. Е.М. Тареева. - Т. 2. - М., 1972. - С. 891-909.
18. Ермоленко В.М. Хронический гемодиализ / В.М. Ермоленко. - М.: Медицина, 1982.-280 с.
19. Есян А.М. Роль нарушений канальцевого транспорта воды и осмотически активных веществ в прогрессировании хронической почечной недостаточности / А.М. Есян, И.Г. Каюков // Терапевт, арх.-1984-Т. 56, №7.-С. 120-125.
20. Ильченко А.А. Язвенная болезнь и *Helicobacter, pylori*. Проблемы диагностики и лечения [Электронный ресурс] / А.А. Ильченко // Рос.

гастроэнтеролог, журн. - 2000. - № 3. - Режим доступа: <http://medi.ru/gastr>.

21. Исмагилов Р.З. Осложнения со стороны верхних отделов пищеварительного тракта у больных, находящихся на лечении гемодиализом / Р.З. Исмагилов // 3-й Всесоюзный съезд нефрологов : тез. докл. - Киев, 1986.-Т. 2.-С. 136-137.
22. Исмагилов Р.З. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта при хронической почечной недостаточности / Р.З. Исмагилов, В.А. Потапов // Клин, медицина. - 1986. - Т. 64, № 1. - С. 89-91.
23. Калинин А.В. «Язвенная болезнь: диагностика, современные принципы лечения и профилактики : метод, рекомендации / А.В. Калинин. - М., 1999. - С. 30.
24. Карпов П.Ф. Комплексная оценка состояния желудочно-кишечного тракта при хронической почечной недостаточности / П.Ф. Карпов // Урология и нефрология. - 1991. -№ 4. - С. 50-55.
25. Карпов П.Ф. Нарушение кишечных механизмов у больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. архив. – 1992. – Т. 64.–№6.–С.73-77.
- Кучерявый Ю.А. Особенности микроциркуляторных нарушений в гастродуоденальной слизистой при хронических эрозиях желудка : автореф. дис ... канд. мед. наук / Ю.А. Кучерявый. - М, 2002. - 24 с.
26. Лапина Т.Л. Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки / Т.Л. Лапина // Рус. мед. журн. - 2001. -Т. 9, № 13- 14.- С. 602-607.
27. Лапина Т.Л. Фармакотерапия эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки / Т.Л. Лапина // Рус. мед. журн. - 2003. -Т. 5, № 2. - С. 340.
28. Лужис А.П. Изменения 12-перстной кишки при хронических заболеваниях почек / А.П. Лужис, Е.М. Агова // Врач. дело. - 1974. - № 3. - С. 58-61.

29. Маев И. Эрозивное поражение желудка и 12-перстной кишки / И. Маев, Е. Лебедева // Мед. газ. - 2001. - № 24 (4 апр.).
30. Маев И.В., Ю.В. Нефёдова, Е.С. Вьючнова, Е.А. Нефёдова/ Использование иммунокорректоров в лечении хронических эрозий желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1998. - № 4. — С. 33-38.
31. Михайлов А.П., А.М. Данилов, А.Н. Напалков, В.Л. Шульгин/Острые язвы и эрозии пищеварительного тракта / - СПб.: Изд-во Санкт-Петербург, ун-та, 2004. - 93 с.
32. Моисеенко В.О. Гастроэнтерологические изменения при вторичных нефропатиях // Актуальные проблемы нефрологии (Вып. 6) / За ред. Т.Д. Никули. – К.: Задруга, 2001. – С. 236-238.
33. Нефрология : руководство для врачей. В 2 т. Т. 1 / под ред. И.Е. Тареевой. - М.: Медицина, 1995. - 496 с.
34. Никитин З. Фармакоэкономическое сравнение лечения инфекции Н. рулоги / З. Никитин // Рус. мед. журн. -1997. - Т. 5, № 14. - С. 926.
35. Николаев А.Ю. Диагностика и принципы лечения хронической почечной недостаточности [Электронный ресурс] / А.Ю. Николаев, Н.Л. Лифшиц, Ю.С. Милованов // Рус. мед. журн. - 1997. — Т. 5, № 23. - Режим доступа: <http://www.rmj.ru>.
36. Николаев А.Ю. Хроническая почечная недостаточность: клиника, диагностика и лечение / А.Ю. Николаев // Рус. мед. журн. - 2000. — Т. 8, № 3. - С. 138-141.
37. Никула Т.Д. Хроническая почечная недостаточность. – К.: Задруга, 2001. – 516 с.
38. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 1. Болезни органов пищеварения / А.Н. Огороков. - М.: Мед. лит-ра, 2002. - 560 с.
39. Панина И.Ю. Особенности экскреторной функции желудочно-кишечного тракта у больных с хронической почечной

- недостаточностью : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / И.Ю. Панина. - СПб., 1992. - 16 с.
40. Григорьев П.Я. , В.Г. Жуховицкий, Э.П. Яковенко, Е.В. Таланова/ Показания и методы исследования больных на *Helicobacter pylori* // Рос. гастроэнтеролог, журн. —1999. - № 1. - С. 17.
41. Лукич В.Л., Л.В. Полякова, Л.В. Куракина / Показания и противопоказания к применению гипербарической оксигенации в терапевтической клинике // Клиническая медицина. - 1989. - № 12.-С. 26.
42. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. - М.: Медиа Сфера, 2003. - 305 с.
43. Романов Г.А., Е.Б.Лесин, А.И. Ковальков, Е.О. Щербакова Эндоскопия верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при острой и хронической почечной недостаточности // Сов. медицина. — 1991, №2.-С. 74-76.
44. Руководство по внутренним болезням / под ред. Н.А. Жукова. - Омск, 1998.-591 с.
45. Руководство по нефрологии : пер. с англ. / под ред. Дж. А. Витворт, М.А. Адо, Ю.В. Наточина. - М.: Медицина, 2000. - 480 с.
46. Рысс Е.С. Активные методы лечения хронической почечной недостаточности и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта (клинико-эндоскопическое сопоставление) / Е.С. Рысс // Нефрология. - 1997. - № 1. - С. 27-32.
47. Рысс Е.С. Некоторые современные клинические стороны проблемы «почки и желудок» /Е.С. Рысс, С.И. Рябов, М.Б. Лутошкин //Клиническая медицина. - 1989. - № 6. - С. 51-56.
48. Рысс Е.С. Роль патологии желудка как фактор риска язвообразования при разных сроках лечения хроническим диализом / Е.С. Рысс // Терапевт, арх. - 1993. - № 2. - С. 19-23.

- 49.Рябов. С.И. Пищеварительная система//Лечение хронической почечной недостаточности / под ред С.И. Рябова. - СПб., 1997. - Гл. 12. - С. 195-230
- 50.Рябов С.И. Нефрология: руководство / С.И. Рябов. - СПб.: Спец. лит, 2000. - 672 с.
- 51.Рябов С.И. [и др.] / Структурно-метаболические особенности уремической гастроэнтеропатии // Клиническая медицина. - 1996. — № 5. - С. 43-47.
- 52.Саблин О.А. Рефлюкс-гастрит: клинические, функциональные и морфологические особенности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Саблин. - СПб., 1997. - 20 с.
- 53.Сазонова Е.И. Эрозивные и эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела ЖКТ у больных с ХПН, особенности их лечения: автореферат. Дис. канд мед наук Омск.2005
- 54.Страчунский Л.С., Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. - М.Применение антиинфекционных химиопрепаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под. ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. - М., 2002.- С. 325 - 330.
- 55.Система пищеварения//Состояние систем организма при заболеваниях почек / под ред. Л.А. Пырига. - Киев, 1988. - С. 42 -58.
- 56.Логинов А.С. [и др.] / Сравнительная эффективность различных методов обнаружения *Helicobacter pylori* у больных с язвенной болезнью// Рос. гастроэнтеролог, журн. - 1998. - № 3. -С.3-11.
- 57.Стецюк Е.А.Проблемы бикарбонатного диализа//Современный гемодиализ / - М., 1998. - С. 82-166.
- 58.Хисматуллина Г.Я. Клинико-функциональные особенности эрозивных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста : автореф. дис.... канд. мед. Наук / Г.Я. Хисматуллина. - Уфа, 2003. - 20 с.

59. Чиж А.С. [и др.]. Хроническая почечная недостаточность // Практическое руководство по нефрологии /— Минск : Вышэйш. шк., 2001. - С. 535-556.
60. Циммерман Я.С. Хронические гастродуоденальные эрозии: клиничко - патогенетическая характеристика, классификация, дифференцированное лечение / Я.С. Циммерман, В.Е. Ведерников // Клин, медицина. - 2001. - №.: - С. 30-36.
61. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ / В.Б. Чупрасов. - СПб.: Фолиант, 2001.-253 с.
62. Шулутко Б.И. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней /Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко. - СПб.: Элби-СПб, 2003. - 728 с.
63. Abu Farsakh N.A. Symptomatic, endoscopic and histological assessment of upper gastrointestinal tract in rena 1 transplant recipients / N.A. Abu Farsakh, M.Rababaa, H. Abu Farsakh // Indian J.Gastroenterol. - 2001. - Vol. 20, №1-Р. 9-12.
64. Aydemir S.[et al.]Helicobacter pylori infection in hemodialysis patients: susceptibility to amoxicillin and clarithromycin / // World J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 11, № 6. - P. 842-845.
65. Benaissa M [et al] Changes in Helicobacter pylori ultrastructure and antigens during conversion from the bacillary to the coccoid form / // Infect. Immun. - 1996. - Vol. 64, № 6. - P. 2331-2335.
66. Calvet X. Helicobacter pylori and gastroduodenal pathology in patient with chronic renal insufficiency undergoing dialysis / X. Calvet_, J. Almirall, T. Lopez // Nefrologia. - 2002. - Vol. 22, № 4. - P. 318-324.
67. Cekin N.[et al.] Gastroesophageal reflux disease in chronic renal failure patients with upper GI symptoms: multivariate analysis of pathogenetic factors /// Am. J. Gastroenterol. - 2002. - Vol. 97, № 6. - P. 1352 – 1356

68. Chalasani N [et al.] /Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia / // Am. J. Gastroenterol.- 1996. - Vol. 91, № 11.-P. 2329-2332.
69. Chadban S.J. [et al.] Prevalence of Kidney damage in Australian adults: The Aus Diab Kidney study / // J. Am. Soc. Nephrol. - 2003.- Vol. 14, № 7-P. S131-S138.
70. De Boer W.A. Regular review: treatment of Helicobacter pylori infection / W.A. De Boer, G.N. Tytgat // B.M.G. - 2000. - Vol. 320, № 7226. - P. 31-34.
71. Emir S.[et al.]. Gastroduodenal lesions and Helicobacter pylori in children with end - stage renal disease / // Pediatr. Nephrol. - 2000. - Vol. 14, №8-9.-P. 837-840.
72. Eckert M.W. [et al.] Early gastric cancer and Helicobacter pylori: 34 years of experience at Charity Hospital in New Orleans / // Am. Surg. - 1998. - Vol. 64, № 6. - P 545-550.
73. Fabrizi F. [et al.] /Epidemiology of Helicobacter pylori in chronic haemodialysis patients using the new RIBA H.pylori SIA // Nephrol. Dial. Transplant. - 1999. - Vol. 14, № 8. - P. 1929-1933.
74. Fabbian F.[et al.] Esophagogastroduodenoscopy in chronic hemodialysis patients: 2- year clinical experience in a renal unit // Clin. Nephrol. - 2002. - Vol. 58, № 1. - P. 54-59.
75. Fallone C.A. Gastroesophageal reflux and hyperacidity in chronic renal failure / C.A. Fallone, S. Mayrand // Perit. Dial. Int. - 2001. - Vol. 21, №3.- P. S 295-299.
76. Gastric angiodysplasia in patients undergoing maintenance dialysis / K.Tomori [et al.] //Adv. Perit. Dial. - 2003. - Vol. 19. - P. 136-142.
77. Harris P.R. [et al.] Helicobacter pylori urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production // Gastroenterology. - 1996. - Vol. 111, № 2. - P.419-425 Halme L.[et

- al.]/ CMV infection detected in the upper gastrointestinal tract after liver transplantation // *Transplant. Int.* - 1998. - Vol. 11, № 1. - P.242-244.
78. Huang J.J. [et al.] /Diagnostic efficacy of (13) C-urea breath test for *Helicobacter pylori* infection in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.*- 2000.-Vol. 36, № 1.-P. 124-129.
79. Giir G. [et al.] Impact of *Helicobacter pylori* infection on serum gastrin in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1999.-Vol. 14, № 11. - P. 2688-2691.
80. Ishiguro S[et al.]/ Cytomegalovirus infection in peptic ulcer in renal transplant recipient: a case report/ // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.*- 2004. - Vol. 95, № 6. - P. 777-780.
81. Itoh K. Gastric haemorrhagic mucosal lesion in uremic patients // *Nippon Rinsho.* - 1998. - Vol. 56, № 9. - P. 2391 -2395
82. . Imrie C [et al.] Is *Helicobacter pylori* Infection in Childhood a Risk for Gastric Canser? // *Pediatrics.* - 2001. - Vol. 107, № 2 - P. 7380.
102. Iwabuchi H. The treatment of peptic ulcer in elderly CRF patients// *Nippon Rinsho.* - 2002. - Vol. 60, № 8. - P. 1601-1605.
103. Johnson D.A. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal disease: 13 questions physicians often desk / D.A. Johnson // *Consultant.* - 1996. - Vol. 9.-P. 1911-1923.
104. Kamiya T., Hirako M., Misu N. et al. Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure // *J. of Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40, № 12. – P. 1116-1122.
105. Kasacka I. The dynamics of morphological changes in the pyloric endocrine cells of rats with uremia /1. Kasacka, A. Azzadin, H. Malla // *Folia Histochem. Cytobiol.* - 2002. - Vol. 40, № 2. - P. 177178.
106. Kasacka I. Immunohistochemical and electron-microscopic identification of neuroendocrine cells in the stomach of uremic rats /
107. Kasacka I // *Cell. Biol. Int.* - 2004. - Vol. 28, № 6. - P. 441 -447.

108. Kasacka I. Review article-involvement of gastric APUD cells in chronic renal failure /1. Kasacka // *Acta Histochem.* - 2003. - Vol. 105, № 4. - P. 319-327.
109. Lamro S.[et al] Chronic renal failure in children // *J. Pak. Med. Assoc.* - 2003. - Vol. 53, № 4. - P. 140-142.
110. Luzzi F.[et al.] Helicobacter pylori-specific IgG in chronic haemodialysis patients: Relationship of hypergastrinaemia to positive serology / // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1996. - Vol. 11, № 1. - P. 120 - 124.
111. Mak S.K. [et al.] Efficacy of a 1-week course of proton-pump inhibitor-based triple therapy for eradicating Helicobacter pylori in patients with and without chronic renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* - 2002. - Vol. 40, №3.- P. 576-581.
112. Makristathis A.[et al.] Detection of Helicobacter pylori in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay // *J. Clin.Microbiol.* - 1998. - Vol. 36, № 9. - P. 2772-2774.
113. McClellan W.M. Risk factors for progressive chronic kidney disease / W.M. McClellan, W.D. Flanders // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2003. - Vol. 1 №7.-P. S65-S70.
114. Minnaganti V.R. Infections associated with uremia and dialysis / V.R. Minnaganti, B.A. Cunha // *Infect. Dis. Clin. North Am.* - 2001. - Vol. 15, №2.-P. 385-406.
115. Misra V.[et al.] Decreased sensitivity of the ultrarapid urease test for diagnosing Helicobacter pylori in patients with chronic renal failure // *Pathology.* - 1999. - Vol. 31, № 1. - P. 44-46.
116. Mobley H. The role of Helicobacter pylori urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration / H. Mobley // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 1996, Vol. 10, № 1. - P. 57-64.
117. Morgan A.P. The role of lipopolysaccharide in Helicobacter pylori pathogenesis / A.P. Morgan // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 1996. - Vol. 10, № 1. - P. 39-50.

118. Moustafa F.E.[et al.] Helicobacter pylori and uremic gastritis: a histopathologic study a correlation with endoscopic and bacteriologic findings // Am. J. Nephrol. - 1997. - Vol. 17, №2.-P. 165-171.
119. Munoz de Bustillo E.[et al.] Eradication and follow-up of Helicobacter pylori infection in hemodialysis patients // Nephron. - 1998. - Vol. 79, № 1.- P. 55-60.
120. Nagy L.[et al.] Investigation of gastroprotective compounds at subcellular level in isolated gastric mucosal cells // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 2000. - Vol. 279, № 6. - P. G1201-G1208.
121. Nakahama H., Tanaka Y. Elevated serum pepsinogens in chronic renal failure patients // Nephron. – 1995. – V. 70, № 2. – P. 211-216.
122. Nakajima F[et al.] Helicobacter pylori in patients receiving long-term dialysis // Am. J. Nephrol. - 2002. - Vol. 22, № 5-6. - P. 468- 472.
123. Nakajima F.[et al.] Prevalence of Helicobacter pylori antibodies in long-term dialysis patients / // Nephrology (Carlton). - 2004. - Vol. 9, № 2.-P. 73-76.
124. Neilson E.G., Couser W.G. Immunologic renal disease. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. – 1098 p.
125. Nieves M[et al.]//Gastroduodenitis and Helicobacter pylori in uremic patients / G.E.N. - 1992. - Vol. 46, № 2. - P. 113-120.
126. Peterson W.J. Gastrin and acid in relation to Helicobacter pylori // Aliment. Pharmacol. Ther. - 1996. - Vol. 10, № 1. - P. 97-102.
127. Pouteil-Noble C. Epidemiology and etiology chronic renal insufficiency / C. Pouteil - Noble, E. Villar // Rev. Prat. - 2001. - Vol. 51, № 4. - P. 365 - 371.
128. Ruiz Chavez R. Gastrit Acid // Rev. Gastroenterol. Peru. - 1996. - Vol. 16, № 3. - P. 249-253.
129. Ruggenti P., Schieppati A., Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases // Lancet. – 2001. – № 357 (9268). – P. 1601-1608.

130. Rychlik I. Diabetes mellitus and chronic renal insufficiency / I. Rychlik, S. Sulkova // Vnitr. Lek. - 2003. - Vol. 49, № 5. - P. 395-402.
122. Sarkio S. [et al.] Should Helicobacter pylori infection be treated before kidney transplantation? // Nephrol. Dial. Transplant. - 2001. - Vol. 16, № 10. - P. 2053-2057.
123. Sotoudehmanesh R. [et al.] Endoscopic findings in end-stage renal disease // Endoscopy. - 2003. - Vol. 35, № 6. - P. 502-505.
124. Schoenmakere G. De [et al.] Relationship between gastric emptying and clinical and biochemical factors in chronic haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. - 2001. - Vol. 16, № 9. - P. 1850-1855.
125. Steven Czinn St D. Guimber. [et al.] The year in Helicobacter pylori // Paediatrics, 1999. - P. S43 - S48
125. Strid H. [et al.] Delay in gastric emptying in patients with chronic renal failure // Scand. J. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 39, № P. 516-520.
126. Schoongans A. [et al.] Dyspepsia and gastroparesis in chronic renal failure: the role of Helicobacter pylori // Chin. Nephrol. - 2002. - Vol. 57, №3. - P. 201-207.
127. Tamura H [et al.] Influences of Helicobacter pylori on serum pepsinogen concentrations in dialysis patients // Nephrol. Dial Transplant. - 1999. - Vol. 14, № 1. - P. 113-117.
83. Tamura H. [et al.] Eradication of Helicobacter pylori in patients with end-stage renal disease under dialysis treatment // Am. J. Kidney Dis. - 1997. - Vol. 29, № 1. - P. 86-90.
128. Tokushima H. / Eradication of Helicobacter pylori restores elevation of serum gastrin concentrations in patients with end-stage renal disease // Intern. Med. - 1998. - Vol. 37, № 5. - P. 435-439.
129. Terano A. [et al.] Cell culture model for antiulcerogenic agents // Microsc. Res. Tech. - 2001. - Vol. 53, № 6. - P. 389-395.

130. Tindberg Y.[et al.] Helicobacter pylori infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family // Gastroenterology. - 2001. - Vol. 121, № 2. - P. 310316.
131. Trehan A [et al.] End-stage renal disease in Indo-Asians in the North - West of England // Q.J.M. - 2003. - Vol. 96, № 7. - P.499-504.
132. Troskot B.[et al.] Giant peptic ulcers inpatients undergoing aintenance hemodialysis// Acta Med. Croatica. - 1995. - Vol. 49, № 2. - P. 5964.
133. Tokushima H. Role of Helicobacter pylori in gastro - duodenalmucosal lesions in patients with end-stage renal disease under dialysis treatment / H. Tokushima // Nippon Jinzo Gakkai Shi. - 1995. - Vol. 37, № 9. - P. 503-510.
134. TsaiCJ. Investigation of upper gastro-intestinal hemorrhage in chronic renal failure / C.J. Tsai, J.C. Hwang // J. Clin. Gastroenterol. - 1996. - Vol. 22, № 1. - P. 2-5.
125. Vaira D.[et al.]/ Diagnosis of Helicobacter pylori infection with a new non-invasive antigen-based assay / // HpSA European study group // Lancet. - 1999. - Vol. 354, № 9172. - P. 30-3.
126. Van Vliet A.H. [et al.] Nickel-responsive induction of urease expression in Helicobacter pylori is mediated at the transcriptional level // Infect. Immun. - 2001. - Vol. 69, № 8. - P. 4891-4897.
127. Wang Y.L. Noninvasive stool antigen assay can effectively screen Helicobacter pylori Infection and assess success of eradication therapy in hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis. - 2001. - Vol. 38, 1. - P. 98103.
128. Wizla-Derambure N.[et al.] Familial and community environmental risk factors for Helicobacter pylori infection in children and adolescents // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2001. - Vol. 33, № 1. - P. 58-63.
129. Weil J. [et al.]Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors with non-steroidal anti-inflammatory drugs //Gut. - 2000. - Vol. 46, № 1.-P. 27-31.

130. Young K.A. Morphological analysis of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies and dental plaque by scanning electron microscopy / K.A.Young, R.P. Allaker, J.M. Hardie // Oral Microbiol. Immunol. - 2001.- Vol. 16, №3.-P. 178-181
131. Yildiz A [et al.] The prognostic importance of severity and type of post-transplant proteinuria / // Clin. Transplant. - 1999. - Vol. 13, №3. -P. 241-244.
132. The gastrointestinal tract in uremic patients on long-term hemodialysis / G. Milito [et al.] // Kidney Int. Suppl. - 1985. - Vol. 17. - P. S157- S160
133. Ravelli A.M. Gastrointestinal function in chronic renal failure/ A.M. Ravelli // Pediatr. Nephrol. - 1995. - Vol. 9, № 6. - P. 756-762.
134. Gastroduodenal mucosa in uraemia: endoscopic and histological correlation and prevalence of helicobacter-like organisms / A. Wee [et al.]//Gut.- 1990.-Vol. 31, № 10.-P. 1093-1096.
135. The effects of hemodialysis on duodenal and gastric mucosal changes in uremic patients / C. Var [et al.] // Clin. Nephrol. - 1996. - Vol. 45, № 5. - P. 310-314.