

## Przewlekły stan zapalny błony śluzowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów leczonych nerkozastępczo - rola zakażenia *Helicobacter pylori*

Celem pracy była ocena zależności pomiędzy występowaniem zakażenia *Helicobacter pylori* (HP) a zmianami endoskopowymi i histopatologicznymi w populacji chorych dializowanych, i po zabiegu przeszczepienia nerki oraz porównanie z osobami z prawidłową funkcją nerek. Pacjenci i metodyka: Do badania włączono 60 (19 mężczyzn i 41 kobiet; śr. wiek  $47,5 \pm 24,5$  lat) pacjentów pozostających w programie powtarzanych hemodializ (HD), 45 (24 mężczyzn i 21 kobiet; śr. wiek  $43 \pm 21$  lat) dializowanych otrzewnowo (DO) oraz 29 (12 mężczyzn, 17 kobiet; śr. wiek  $41,5 \pm 20$  lat) po zabiegu przeszczepienia nerki (Ktx). Grupę kontrolną stanowiło 52 chorych (32 mężczyzn i 20 kobiet; śr. wiek  $49 \pm 22$  lat) z prawidłową funkcją nerek. Żaden z pacjentów nie otrzymywał przez ostatnie cztery tygodnie specyficznej terapii eradykacyjnej. U każdego chorego wykonano badanie gastroskopowe z pobraniem wycinków na test ureazowy i do badania histopatologicznego. Wyniki: Obecność zakażenia HP stwierdzono u 18 (30%) pacjentów HD, 13 (29%) DO, 9 (31%) po zabiegu Ktx oraz w grupie kontrolnej u 32 (61,5%) z 52 osób badanych. Wykazano znamienne statystycznie (w teście Chi2) mniejszą częstość zakażenia HP zarówno chorych dializowanych jak i po Ktx w porównaniu do grupy kontrolnej. Zmiany histopatologiczne w zakresie błony śluzowej żołądka wykazywały podobną patologię we wszystkich badanych grupach i występowały najczęściej w postaci przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka: u 49 (82%) chorych HD; 31 (69%) DO; 19 (65%) po zabiegu Ktx i u 47 osób (90%) z grupy kontrolnej. Stwierdzono 1 owrzodzenie żołądka w grupie pacjentów HD, 3 wrzody żołądka i 1 dwunastnicy w grupie kontrolnej. Nie wykazano zależności statystycznych pomiędzy czasem trwania i rodzajem leczenia nerkozastępczego, wiekiem, wskaźnikami adekwatności dializy a częstością zakażenia HP. Wnioski: 1. Częstość występowania zakażenia *Helicobacter pylori* u chorych leczonych nerkozastępczo jest znacznie niższa niż w populacji z prawidłową funkcją nerek a jakość zmian endoskopowych i histopatologicznych podobna. 2. Niższy odsetek zakażenia HP w grupach pacjentów objętych leczeniem nerkozastępczym może wynikać z faktu, że w przeszłości większość z nich otrzymywała antybiotyki co mogło doprowadzić do eradykacji zakażenia. (NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 151-155)

### Chronic gastro-duodenitis in patients on renal replacement therapy - the role of *Helicobacter pylori* infection

The objective of this study was to evaluate the relationship between infection of *Helicobacter pylori* (HP) and histopathological findings in gastric and duodenal mucosa in patients on dialysis treatment and in renal allograft recipients versus control group. Patients and methods: The study included 60 patients on maintenance haemodialysis (HD) (19 M, 41 F; aged  $47.5 \pm 24.5$  years); 45 patients (pts) on peritoneal dialysis (PD) (24 M, 21 F; aged  $43 \pm 21$  year) and 29 pts after kidney transplantation (Ktx) (12 M, 17 F; aged  $41.5 \pm 20$  years). 52 pts (32 M, 20 F; aged  $49 \pm 22$  years) with normal renal function constitute a control group. Four weeks prior to the study, none of the enrolled subjects had received any specific eradication therapy against HP. In all patients upper gastro-intestinal endoscopy was performed and gastric antral biopsies were obtained for urease and histopathological tests. Results: 18 (30%) of the HD, 13 (29%) of the PD, 9 (31%) of the Ktx pts and 32 (61.5%) of the 52 pts in control group were positive for HP infection. Decreased incidence (statistically significant using the Chi2 test) of HP infection in the group of dialyzed pts, as well as after Ktx pts when compared to the control group was noted. The histopathological evaluation of gastric mucosa showed similar pathology in pts of both groups - the

Katarzyna JANDA

Paweł KOŹMIŃSKI

Marcin KRZANOWSKI

Ewa IGNACAK

Marek KUŹNIEWSKI

Władysław SUŁOWICZ

Katedra i Klinika Nefrologii  
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum,  
Kraków  
Kierownik: Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

**Słowa kluczowe:**

- przewlekły stan zapalny błony śluzowej żołądka i dwunastnicy
- zakażenie *Helicobacter pylori*
- leczenie nerkozastępcze

**Key words:**

- chronic gastro-duodenitis
- *Helicobacter pylori* infection
- renal replacement therapy

Adres do korespondencji:  
Dr med. Katarzyna Janda  
Katedra i Klinika Nefrologii  
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15c  
e-mail: kasiajanda@op.pl

most common was chronic gastritis: 49 HD pts (82%); 31 PD pts (69%); 19 Ktx pts (65%) and 47 pts (90%) of the control group. One gastric ulceration was noted in the HD group; while 3 gastric and one duodenal ulceration in the control group. There were no correlations between the prevalence of HP infection and duration of renal replacement therapy (RRT), technique of dialysis, age or dialysis adequacy. Conclusion: 1. With regard to similar histopathological findings in both groups and to the prevalence of *Helicobacter pylori* which proved to be significantly lower in patients on renal replacement therapy than that in patients with normal renal function. 2. The lower percentage of HP infection in group of patients on renal replacement therapy may be a consequence of antibiotic treatment the most of them in the past and subsequent eradication of infection. (NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 151-155)

## Wstęp

Wyhodowanie przez J. Robina Warrena pierwszej na świecie kolonii bakterii spiralnych pochodzących z ludzkiego żołądka w Wielkanoc 1982 r. zapoczątkowało odmienne podejście świata medycznego do zagadnień związanych z patogenezą oraz leczeniem schorzeń błony śluzowej żołądka i dwunastnicy [20]. Ponieważ objawy dyspeptyczne są jednymi z najczęściej występujących u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz fakt, iż odsetek tych chorych leczonych nerkozastępczo rokrocznie wzrasta, wydaje się zasadne przeanalizowanie występowania i korelacji zakażenia *Helicobacter pylori* (HP) z objawami klinicznymi, badaniem endoskopowym i histopatologicznym. Do najczęstszych objawów z górnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych z niewydolnością nerek należy zaliczyć nudności, wymioty, brak apetytu, niespecyficzne bóle w nadbrzuszu, piekące bóle przełyku. Po wdrożeniu leczenia nerkozastępczego szereg dolegliwości utrzymuje się nadal, gdyż tylko 10% funkcji filtracyjnej kłębuszka zostaje przywróconych i wiele substancji ulega retencji mając szkodliwy wpływ na komórki błony śluzowej przewodu pokarmowego [11]. U tych chorych najczęściej stwierdza się zapalenie żołądka i dwunastnicy, chorobę wrzodową oraz refluksowe zapalenie przełyku [1, 9]. Oceniając zmiany histopatologiczne w błonie śluzowej przewodu pokarmowego chorych z PChN najczęściej stwierdzano aktywne zapalenie błony śluzowej żołądka oraz dwunastnicy, przy czym zwykle nie odnotowywano korelacji pomiędzy tym obrazem a obrazem endoskopowym. Nieco rzadziej obserwowano zmiany o typie nadżerek, zwykle w okolicy przedodźwiernikowej [2, 12]. Zakażenie HP sprzyja częstości występowania choroby wrzodowej, raka i chłoniaka żołądka i jest jednym z głównych powikłań gastroenterologicznych u pacjentów leczonych dializami. Nie jest jednoznaczne, czy wraz z długością leczenia nerkozastępczego wzrasta częstość występowania zakażenia HP, czy jest mniejsza niż w populacji osób bez niewydolności nerek [17]. Jest jednak dowiedzione, że chorzy z PChN, szczególnie w schyłkowej jej fazie mają 3x wyższą śmiertelność z powodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu do osób bez niewydolności nerek [19].

Celem pracy była ocena zależności pomiędzy występowaniem zakażenia *Helicobacter pylori* a zmianami endoskopowymi i histopatologicznymi w populacji chorych dializowanych oraz po zabiegu przeszczepie-

nia nerki jak również porównanie z wynikami uzyskanymi w grupie osób z prawidłową funkcją nerek.

## Pacjenci i metodyka

Badaniem objęto 186 osób w tym 134 chorych leczonych nerkozastępczo: 60 pacjentów hemodializowanych (HD) w rytmie 3 razy w tygodniu (19 mężczyzn, 41 kobiet; średni wiek  $47,5 \pm 24,5$  lat; średni czas leczenia- 35,97 miesiąca, zakres od 1 do 198 miesięcy), 45 dializowanych otrzewnowo (DO) (24 mężczyzn, 21 kobiet; średni wiek  $43 \pm 21$  lat; średni czas leczenia 12 miesięcy, zakres od 7 do 60 miesięcy) i 29 po zabiegu przeszczepienia nerki (kidney transplantation - Ktx) (12 mężczyzn, 17 kobiet; średni wiek  $41,5 \pm 20$  lat; średni czas od momentu przeszczepienia wynosił 45,5 miesiąca, zakres 1-215 miesięcy, średnie stężenie kreatyniny wynosiło 159,34  $\mu\text{mol/l}$ , zakres 83-392  $\mu\text{mol/l}$ ) oraz 52 pacjentów (32 mężczyzn, 20 kobiet; średni wiek  $49 \pm 22$  lat) z prawidłową funkcją nerek, którzy stanowili grupę kontrolną (badanie endoskopowe wykonywane było u tych pacjentów ze względu na zgłaszane dolegliwości z górnego odcinka przewodu pokarmowego). Do badania zostali włączeni pacjenci, u których badanie gastroscopowe było wykonane rutynowo przed kwalifikacją do zabiegu Ktx oraz chorzy z dolegliwościami dyspeptycznymi (dializowani i po transplantacji) określanymi jako: ból w nadbrzuszu, nudności, palące bóle w przełyku. Żadna z badanych osób nie otrzymywała przez ostatnie cztery tygodnie przed włączeniem do badania, specyficznej terapii eradykacyjnej. Pacjenci z czynnym zakażeniem wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C zostali wykluczeni z badania.

Badanie endoskopowe było przeprowadzone w Pracowni Gastroscopii Oddziału Klinicznego Kliniki Nefrologii SU.

W trakcie badania oceniano śluzówkę przełyku, żołądka i dwunastnicy, zgodnie z Systemem Sydney, w kierunku endoskopowych zmian o typie obrzęku, zaczerwienienia, kruchości, nadżerek i owrzodzeń, zmian zanikowych, krwotocznych i rozrostowych. Do pobrania wycinków używano szczypek biopsyjnych typu Olympus FB-25KR-1. Pobierano zwykle od 4 do 8 wycinków zarówno z okolicy odźwiernikowej (dwa centymetry od odźwiernika), trzonu żołądka i ewentualnych zmian w błonie śluzowej wymagających, w ocenie lekarza wykonującego badanie, weryfikacji histopatologicznej. Pierwsze dwa wycinki z okolicy antrum bezpośrednio po uwolnieniu ze szczypek biopsyjnych wykorzystywano do oznaczenia testu ureazowego. Do oznaczeń stosowano test ureazowy produkcji Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie

(zgłoszenie patentowe nr 309093). Jeżeli badane wycinki zawierały HP, wówczas znajdujący się na testowej płytce mocznik był rozkładany przez bakterijną ureazę do amoniaku i dwutlenku węgla, co powodowało zmianę zabarwienia obecnego tam znacznika - fenolofaleiny. Wynik testu oceniano jako pozytywny jeżeli oczekiwana zmiana koloru nastąpiła w ciągu następných 24 godzin w temperaturze 24°C.

Kolejne wycinki, dwa z antrum i dwa z trzonu utrwalano w 10% roztworze formaliny. Następnie po wypłukaniu odwadniano we wzrastających stężeniach alkoholu i ksylenów i zatapiano w parafinie. Skrawki parafinowe o grubości trzech mikrometrów barwiono hematoksyliną i eozyną oraz metodą alcjan blue + PAS w pH 2,5 dla oceny wydzielanych przez komórki śluzów obojętnych i kwaśnych. Bakterie spiralne wykrywano przy zastosowaniu barwienia metodą Giemsa.

Ocena histopatologiczna została oparta na klasyfikacji Sydney: 1. Błona śluzowa niezmiennona - zawiera pojedyncze limfocyty i plazmocyty, nie stwierdza się granulocytów. 2. Przewlekłe zapalenie żołądka - obecność komórek przewlekłego stanu zapalnego w blaszce właściwej błony śluzowej (lamina propria). 3. Zanik błony śluzowej - zmniejszenie się liczby lub całkowity brak gruczołów błony śluzowej żołądka. 4. Metaplasja jelitowa - typ I, II, III. Wyznacznikiem stopnia nasilenia zmian zapalnych była ilość komórek plazmatycznych i limfocytów a „aktywności” granulocyty obojętne. Zmiany zapalne podlegały ocenie według czterostopniowej skali: 1- brak 2- nieznaczne 3- umiarkowane 4- nasilone. Opisywane były również zawartość śluzu w komórkach, zmiany zwyrodnieniowe nabłonka, rozrost dołączkowy (*hyperplasia foveolaris*), obrzęk, nadżerki, zwłóknienie i unaczynienie.

Badania biochemiczne (stężenie kreatyniny i mocznika) zostały wykonane metodami standardowymi. Do oceny skuteczności dializoterapii u chorych HD i PD wykorzystano: Kt/V - wskaźnik adekwatności dializy, pcr- współczynnik katabolizmu białka (protein catabolic rate), TAC - uśrednione stężenie mocznika w czasie (time averaged concentration), TKK - tygodniowy klirens kreatyniny. Parametry modelowania były wyliczone przy pomocy programu komputerowego Nephron for Windows 97 w oparciu o wykonane oznaczenia biochemiczne.

Przed wykonaniem badań wszyscy pacjenci zostali szczegółowo poinformowani o charakterze i sposobie przeprowadzenia badania. Każdy z pacjentów podpisał świadomą zgodę na udział w badaniu, kwestionariusz ochrony danych osob-

Tabela I

Częstość występowania HP w badanych grupach chorych oraz porównanie w stosunku do grupy kontrolnej testem Chi<sup>2</sup>.

Incidence of HP in the studied groups of patients; as well as comparison to the control group applying the Chi<sup>2</sup> Test.

| Pacjenci        | Test urazowy (+) |       |                                        | Wykazanie obecności bakterii <i>Helicobacter pylori</i> w badaniu histologicznym |       |                                        |
|-----------------|------------------|-------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------|
|                 | N                | %     | Chi <sup>2</sup><br>p vs. gr.kontrolna | N                                                                                | %     | Chi <sup>2</sup><br>p vs. gr.kontrolna |
| HD              | 18               | 30    | 4,28<br>0,039                          | 15                                                                               | 25    | 4,34<br>0,037                          |
| DO              | 13               | 28,81 | 3,9<br>0,048                           | 8                                                                                | 17,72 | 6,4<br>0,011                           |
| Ktx             | 9                | 31,03 | 2,44<br>NS                             | 6                                                                                | 20,68 | 3,73<br>0,053                          |
| Grupa kontrolna | 32               | 61,53 | -                                      | 28                                                                               | 53,8  | -                                      |

Tabela II

Porównanie częstości występowania HP w badanych grupach względem siebie testem Chi<sup>2</sup>.

Comparison of HP incidence in the studied groups in relations to each other applying the Chi<sup>2</sup> Test.

| Pacjenci   | Test urazowy (+) |    | Wykazanie obecności bakterii <i>Helicobacter pylori</i> w badaniu histologicznym |    |
|------------|------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------|----|
|            | Chi <sup>2</sup> | p  | Chi <sup>2</sup>                                                                 | p  |
| HD vs. DO  | 0,01             | NS | 0,51                                                                             | NS |
| HD vs. Ktx | 0,01             | NS | 0,13                                                                             | NS |
| DO vs. Ktx | 0,02             | NS | 0,07                                                                             | NS |

Tabela III

Zmiany endoskopowe u chorych leczonych nerkozastępczo i w grupie kontrolnej.

Endoscopic pathologies in patients treated by renal replacement therapy and the control group.

| Zmiany endoskopowe    | HD |      | DO |      | Ktx |      | Grupa kontrolna |      |
|-----------------------|----|------|----|------|-----|------|-----------------|------|
|                       | N  | %    | N  | %    | N   | %    | N               | %    |
| Bez zmian             | 32 | 56   | 31 | 68,8 | 14  | 48,2 | 21              | 40,3 |
| Gastritis             | 6  | 3,2  | 8  | 17,7 | 11  | 37,9 | 13              | 25   |
| Gastritis erosiva     | 18 | 30   | 7  | 15,5 | 3   | 10,3 | 18              | 34,6 |
| Gastritis atrophicans | 3  | 5    | 0  | 0    | 1   | 3,4  | 0               | 0    |
| Ulcus ventriculi      | 1  | 1,6  | 0  | 0    | 0   | 0    | 3               | 5,7  |
| Duodenitis            | 13 | 21,6 | 8  | 17,7 | 3   | 10,3 | 5               | 9,6  |
| Duodenitis erosiva    | 6  | 10   | 3  | 6,6  | 0   | 0    | 2               | 3,8  |
| Ulcus duodeni         | 0  | 0    | 0  | 0    | 0   | 0    | 1               | 1,9  |

Tabela IV

Zmiany histopatologiczne w poszczególnych grupach badanych.

Histopathological changes in the specific patient groups.

| Zmiany histopatologiczne   | HD |      | DO |      | Ktx |      | Grupa kontrolna |      |
|----------------------------|----|------|----|------|-----|------|-----------------|------|
|                            | N  | %    | N  | %    | N   | %    | N               | %    |
| Bez zmian                  | 5  | 8,3  | 8  | 17,7 | 7   | 24,1 | 2               | 3,8  |
| Hyperplasia foveolaris     | 5  | 8,3  | 7  | 15,5 | 3   | 10,3 | 3               | 5,7  |
| Gastritis chronica simplex | 33 | 55   | 23 | 51,1 | 12  | 41,3 | 36              | 69,2 |
| Gastritis chronica activa  | 16 | 26,6 | 8  | 17,7 | 7   | 24,1 | 11              | 21,1 |
| Metaplasia intestinalis    | 3  | 5    | 4  | 8,8  | 2   | 6,9  | 2               | 3,8  |
| Ulcus ventriculi           | 1  | 1,6  | 0  | 0    | 0   | 0    | 3               | 5,7  |
| Duodenitis                 | 1  | 1,6  | 2  | 4,4  | 0   | 0    | 0               | 0    |
| Ulcus duodeni              | 0  | 0    | 0  | 0    | 0   | 0    | 1               | 1,9  |

wych oraz otrzymał specjalną informację dla pacjenta. Projekt został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego.

#### Analiza statystyczna.

W statystyce opisowej podano, zależnie od rozkładu zmiennych, średnią ± odchylenie standardowe (SD) lub medianę (dolny-górny kwartył) oraz minimum-maksimum. Normalność rozkładu

zmiennych badano testem *Shapiro-Wilka*. Do porównania niezależnych ze sobą grup zastosowano test *U Manna-Whitney'a*. Ponadto do porównania ze sobą zaobserwowanego rozkładu naszych zmiennych zastosowano test zgodności Chi<sup>2</sup> (test Pearsona).

#### Wyniki

Nie wykazano zależności statystycznych pomiędzy czasem przebywania na dializach, wiekiem a częstością zakażenia HP. Nie stwierdzono również znamienych statystycznie zależności pomiędzy występowaniem zakażenia HP a czasem po Ktx, chociaż częściej uzyskiwano pozytywny wynik testu ureazowego u pacjentów leczonych krócej immunosupresją. W grupie chorych hemodializowanych Kt/V wynosiło od 0,73 do 1,69 (śr. 1,14) a uśrednione stężenie mocznika w czasie (TAC) wahało się w granicach 28,2 - 80 (śr. 36). Wśród pacjentów leczonych dializą otrzewnową tygodniowe Kt/V mieściło się w granicach 1,24 - 3,19 (śr. 2,04) a TKK od 38,9 do 104,2 l/tyg/1,73 m<sup>2</sup> (śr. 66,9). Nie znaleziono statystycznie znamienych zależności pomiędzy tymi parametrami a kolonizacją HP.

Porównanie częstości występowania HP w badanych grupach względem siebie oraz wobec grupy kontrolnej testem Chi<sup>2</sup> przedstawia Tabela I.

Wykazano znamiennej statystycznie niższą częstość występowania zakażenia HP zarówno u chorych HD jak i DO w porównaniu do osób z prawidłową funkcją nerek (Tabela I).

Natomiast nie wykazano istotnej zależności statystycznych pomiędzy rodzajem leczenia nerkozastępczego a częstością zakażenia HP (Tabela II).

Zmiany endoskopowe i histopatologiczne w poszczególnych grupach badanych przedstawiają tabele III i IV.

Nie wykazano istotnych różnic w uzyskanych wynikach badania endoskopowego i obrazie zmian histopatologicznych pomiędzy badanymi grupami osób (Tabela V). Wykazano istotnie wyższą częstość zmian endoskopowych w dwunastnicy w grupie chorych HD z zakażeniem HP w porównaniu z osobami bez zakażenia HP. Natomiast w grupie po przeszczepieniu nerki z stwierdzonym zakażeniem HP zmiany histologiczne występowały rzadziej niż w grupie bez zakażenia (Tabela VI).

#### Dyskusja

Mimo znacznych postępów w zakresie diagnostyki i leczenia chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego dolegliwości gastryczne pozostają nadal jednymi z najczęściej występujących u chorych leczonych nerkozastępczo. Rola i znaczenie zakażenia HP w pojawieniu się objawów dyspeptycznych u tych chorych pozostaje do końca nie wyjaśniona jakkolwiek udowodniono jednoznacznie jego wpływ na przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy czy chorobę wrzodową. Wg dostępnego piśmiennictwa występowanie zakażenia HP u chorych HD waha się od 20,6% do 73%, u chorych leczonych DO od 53% do 64% a u chorych po Ktx od 13,4% do 70% [4, 9]. Znaczne zróżnicowanie powyższych danych może wynikać z metodyki wykrywania zakażenia HP, liczebności grupy chorych badanych czy kryteriów włączenia do badania. W niniejszym badaniu za wynik pozytywny zakażenia HP przyjęto jednoczasowo dodatni wynik testu ureazowego i histopatologicznego. Obecność zakażenia HP stwierdzono u 18 (30%) pacjentów HD, 13 (29%) DO, 9 (31%) po zabiegu Ktx oraz w

Tabela V

Porównanie częstości występowania zmian endoskopowych w żołądku, zmian endoskopowych w dwunastnicy i zmian histopatologicznych vs. brak zmian w poszczególnych grupach pacjentów w stosunku do grupy kontrolnej testem Chi<sup>2</sup>.

Comparison of incidence of endoscopic pathologies of the ventricle, endoscopic pathologies of the duodenum and histopathological changes vs. no changes in each of the patient groups in relationship to the control group applying the Chi<sup>2</sup> Test.

| Pacjenci        |                       | Zmiany endoskopowe w żołądku | Zmiany endoskopowe w dwunastnicy | Zmiany histopatologiczne |
|-----------------|-----------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| HD              | Chi <sup>2</sup><br>p | 0<br>NS                      | 0,03<br>NS                       | 1,70<br>NS               |
| DO              | Chi <sup>2</sup><br>p | 0,11<br>NS                   | 0,01<br>NS                       | 3,09<br>NS               |
| Ktx             | Chi <sup>2</sup><br>p | 3,03<br>NS                   | 0,33<br>NS                       | 2,17<br>NS               |
| Grupa kontrolna | Chi <sup>2</sup><br>p | 0,55<br>NS                   | 0,02<br>NS                       | 0,03<br>NS               |

Tabela VI

Porównanie częstości występowania zmian endoskopowych w żołądku, zmian endoskopowych w dwunastnicy i zmian histopatologicznych vs. brak zmian w poszczególnych grupach pacjentów w zależności od obecności HP (wynik dodatni HP+ vs. wynik ujemny HP-) testem Chi<sup>2</sup>.

Comparison of incidence of endoscopic pathologies of the ventricle, endoscopic pathologies of the duodenum and histopathological changes vs. no changes in each of the patient groups depending upon the presence of HP (positive HP+ result vs. negative HP- result) applying the Chi<sup>2</sup> Test.

| Pacjenci    |                       | Zmiany endoskopowe w żołądku | Zmiany endoskopowe w dwunastnicy | Zmiany histopatologiczne |
|-------------|-----------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| HD<br>HP +  | Chi <sup>2</sup><br>p | 1,25<br>NS                   | 2,14<br>NS                       | 0,45<br>NS               |
| HD<br>HP -  | Chi <sup>2</sup><br>p | 0,35<br>NS                   | 1,69<br>0,03                     | 0,90<br>NS               |
| DO<br>HP +  | Chi <sup>2</sup><br>p | 0,13<br>NS                   | 0,51<br>NS                       | 0,32<br>NS               |
| DO<br>HP -  | Chi <sup>2</sup><br>p | 3,12<br>NS                   | 0,44<br>NS                       | 3,05<br>NS               |
| Ktx<br>HP + | Chi <sup>2</sup><br>p | 0,80<br>NS                   | 0,38<br>NS                       | 0,19<br>NS               |
| Ktx<br>HP - | Chi <sup>2</sup><br>p | 0,54<br>NS                   | 0,67<br>NS                       | 5,36<br>0,02             |

grupie kontrolnej u 32 (61,5%) z 52 osób badanych. Wykazano znamiennej statystycznie niższą częstość występowania zakażenia HP zarówno u chorych HD jak i DO w porównaniu do osób z prawidłową funkcją nerek.

Badając zależność pomiędzy wiekiem a częstością zakażenia HP nie stwierdzono istotnych korelacji w żadnej z badanych grup ale zwraca uwagę częstsze występowanie tej bakterii u chorych starszych z relatywnie niższą odpornością.

W niniejszym badaniu nie stwierdzono również istotnych statystycznie korelacji pomiędzy czasem trwania terapii nerkozastępczej a występowaniem HP. Nie stwierdzono również znamiennej statystycznie zależności pomiędzy występowaniem zakażenia HP a czasem po Ktx, choć zwraca uwagę znacznie częstszy pozytywny wynik testu ureazowego u pacjentów leczonych krócej immunosupresją. Podobnie Hooman i wsp. [6] wykonując gastroskopię u dzieci w trybie planowym przed Ktx, nie wykazali zależności pomiędzy zakażeniem HP a czasem oraz rodzajem dializoterapii. Natomiast *Rasmi* i wsp. [16] badając wpływ długości leczenia HD na częstotliwość wystąpienia HP, zaobserwowali tendencję wzrostową zakażenia HP wraz z czasem leczenia nerkozastępczego. W przeprowadzonym badaniu 151 pacjentów podzielono na 2 grupy: grupa 1- dializowani <3 lat i grupa 2 dializowani >3 lat. Wykazali, że w grupie pierwszej częstość występowania zakażenia HP wynosiła 55,1%, natomiast w grupie drugiej - 79%. Częstsze wykrycie kolonizacji HP w wyżej wymienionej pracy mogła być zwią-

zana z efektem kohorty lub sposobem detekcji zakażenia. Należy podkreślić, iż zakażenie HP stwierdzano na podstawie wykrycia przeciwciał w surowicy w krwi przy pomocy testu ELISA.

Nie wykazano także istotnych zależności pomiędzy wskaźnikami adekwatności dializy a częstością zakażenia HP. Znajduje to odzwierciedlenie w innych opublikowanych pracach [21]. Pojawia się jednak pytanie, czy podwyższone wartości mocznika w soku żołądkowym predystynują do zakażenia HP czy wręcz odwrotnie. Podstawowym czynnikiem przeżycia i wzrostu tej bakterii jest obecność pewnej ilości mocznika w soku żołądkowym [10]. U chorych z PChN stężenie mocznika w żołądku jest znacznie wyższe niż u osób zdrowych i sięga zwykle dwóch trzecich poziomu w surowicy. Innymi czynnikami sprzyjającymi kolonizacji tą bakterią byłyby hipochlorchydria spowodowana dysfunkcją nabłonka gruczołowego w przebiegu niewydolności nerek i obniżona motoryka mięśniówki żołądka spowodowana autonomiczną neuropatią mocznicową. Nie bez znaczenia jest znaczny spadek odporności tych chorych a w szczególności tych leczonych przeszczepem nerki. Jest on wyraźnie zaznaczony na poziomie humoralnym jak i miejscowym i wyraża się spadkiem produkcji limfocytów T, obniżoną aktywnością neutrofilii i zmniejszeniem stężenia lokalnie produkowanych immunoglobulin, limfokina i cytokin [7, 10]. Mogłoby to prowadzić do konkluzji, iż pacjenci z PChN są szczególnie narażeni na zakażenie HP. W pracy *Ozgura* i wsp. [15] przebadano 47 chorych HD u których stwierdzono zakaże-

nie HP w 60%. Jednak autorzy tej pracy oparli się jedynie na wykonanym teście ureazowym nie potwierdzonym histopatologicznie, immunologicznie ani hodowlą bakteriologiczną. Poleganie jedynie na szybkim teście ureazowym bez weryfikacji histopatologicznej może zawyżać uzyskane wyniki, co pokazuje omawiana praca. Również czynniki epidemiologiczne mogły mieć wpływ na tak wysoki odsetek chorych zakażonych HP. W innej pracy wśród 47 chorych HD występowanie HP stwierdzono u 66% badanych [21]. Także tutaj oparto się na jednej metodzie jaką było oznaczenie przeciwciał przeciwko HP w surowicy krwi. W wymienionej powyżej pracy autorów z Turcji [15] wśród 54 pacjentów po przeszczepieniu nerki kolonizacja bakterią była bardzo wysoka- 70%. Dane te są już jednak zbliżone do uzyskanych przez *Hrubego* i wsp. [7], gdzie odsetek ten wyniósł 62% przy odmiennej metodzie. Badacze z Wrocławia do wykrycia HP użyli jednocześnie badania serologicznego opartego na metodzie ELISA oraz hodowli bakterii pobranych wraz z wycinkiem błony śluzowej antrum żołądka, co czyni tę metodę bardziej wiarygodną. Jednak ani w tej ani w innych pracach dostępnych w piśmiennictwie nie ma jednoznacznej korelacji pomiędzy stopniem zaawansowania niewydolności nerek czy współczynnikiem adekwatności dializy. Jedynie praca *Neslihana* i wsp. [14] wykazała statystycznie znamiennej zależność pomiędzy przeddializacyjnym stężeniem mocznika w surowicy a częstością występowania HP. Mimo stosunkowo licznej grupy pacjentów (91) metodyka ograniczona tylko do oznaczenia stężenia przeciwciał w surowicy krwi tych chorych - ze względów opisanych powyżej- wydaje się być niedostateczna. Według niektórych autorów wpływ na rzadsze występowanie HP u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek może mieć częste zażywanie przez nich blokerów pompy protonowej, H2-blokerów czy środków zawierających aluminium wiążących fosforany [17].

W niniejszym badaniu zmiany histopatologiczne w zakresie błony śluzowej żołądka wykazywały podobną patologię we wszystkich badanych grupach i występowały najczęściej w postaci przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka. Spośród chorych HD zmiany o typie gastritis w badaniu endoskopowym były stwierdzane w 38% podczas gdy w badaniu histopatologicznym sięgały 81,6%. U chorych leczonych DO liczby te wynosiły odpowiednio 33,2% oraz 68,8% i nie różniły się statystycznie od wyników uzyskanych w grupie kontrolnej. Również w grupie chorych po Ktx wyniki te przedstawiają się podobnie i wynoszą odpowiednio 51,6% oraz 65,4%. Zbliżone wyniki stwierdzano w poprzednich pracach [13]. Dane te jeszcze raz potwierdzają złudność rozpoznania gastritis jedynie przy użyciu gastroduodenoskopii bez weryfikacji histopatologicznej. Zmiany zapalne toczące się podnabłonkowo w śluzówce żołądka nie zawsze muszą być widoczne na zewnątrz. Po drugie zmiana zabarwienia śluzówki nie musi jednoznacznie wskazywać na toczący się proces zapalny. Wśród chorych leczonych dializami obserwowane zmiany o typie duodenitis występowały odpowiednio: u

chorych HD w 21,6%, a u chorych leczonych DO 17,7%. Wyniki te nie potwierdziły się w badaniu histopatologicznym, gdzie duodenitis stwierdzono zaledwie u jednego chorego HD i u dwóch pacjentów leczonych ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową. Również i to sprostowanie - poparte wynikami badań dowodzi niezbędnej konieczności pobierania wycinków do badania histopatologicznego przy każdym endoskopowym i klinicznym podejrzeniu zmian w śluzówce górnego odcinka przewodu pokarmowego. W badaniu Huang i wsp. [8] przeanalizowano 406 pacjentów HD, u których wykonano badanie gastroskopowe oraz barwienie błękitem metylenu celem wykrycia HP i zmian o typie metaplastji. Stwierdzono, że wraz z długością leczenia nerkozastępczego wzrasta ryzyko wystąpienia metaplastji, którą potwierdzono u 139 chorych, jednocześnie częstość zakażenia HP występowała u 24,1%. Natomiast częstość występowania zakażenia HP zmniejszała się wraz z czasokresem leczenia dializami w okresie 4 letniej obserwacji od początku leczenia. Najczęściej stwierdzanymi zmianami w śluzówce żołądka było przewlekłe nadżerkowe zapalenie żołądka. Omawiając niniejsze badanie nie sposób nie zwrócić uwagi na brak zmian o typie owrzodzenia opuszki dwunastnicy u wszystkich chorych leczonych nerkozastępczo i stwierdzenie zaledwie u jednego chorego HD owrzodzenie błony śluzowej żołądka. Wyniki te są bardzo zbliżone do cytowanych już wcześniej prac [7, 15]. Także obecność metaplastji jelitowej, zwykle obserwowanej u chorych z PChN nie była znacząca. Istotny wydaje się także fakt, iż spośród chorych z grupy kontrolnej występowanie choroby wrzodowej także było bardzo niewielkie. Można to tłumaczyć generalnie spadającą zapadalnością na chorobę wrzodową ze względu na powszechną obecnie profilaktykę oraz spadkiem nawrotów choroby do 10% po skutecznej eradykacji HP [12, 17, 18]. Natomiast Chen i wsp. [3], którzy poddali badaniu endoskopowemu 481 chorych leczonych nerkozastępczo w okresie 10-letniej obserwacji, potwierdzili występowanie wrzodów żołądka aż u 153 pacjentów. Zwiększona częstotliwość występowania choroby wrzodowej w grupie chorych z PChN była związana z: wiekiem, DO, cukrzycą, zastoinową niewydolnością krążenia, obniżonym stężeniem albumin oraz wysokim stężeniem gamma-glutamyl transpeptydazy. Zaostrzenie choroby wrzodowej oraz zażywanie aspiryny, ale nie zakażenie HP predysponowało do nawrotów wrzodów żołądka.

Analizując powyższe dane nasuwa się wniosek iż, mimo znacznie rzadszej kolonizacji bakterią HP u chorych leczonych nerkozastępczo zmiany w endoskopii, a co ważniejsze w badaniach histopatologicznych nie różnią się istotnie od grupy kontrolnej. Wskazywałoby to, że za większość zmian w śluzówce górnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych leczonych dializami oraz chorych po Ktx infekcja HP jest jedynie

współodpowiedzialna.

Należy w tym miejscu również wspomnieć, że coraz częściej prowadzone są badania umożliwiające wykrycie wirulentnych szczepów HP produkujących cytotoksyczną wakuolizującą (VacA) i towarzyszące jej białko (CagA). W pracy Fabrizi i wsp. [4] częstość występowania szczepów wirulentnych HP u chorych HD oraz w grupie kontrolnej była bardzo podobna (60% vs. 61%). Ze względu na liczną grupę chorych w tym badaniu (228 dializowanych oraz 158 jako grupa kontrolna) nie wydaje się, iż pacjenci z PChN byli bardziej narażeni na zakażenie szczepem HP produkującym cytotoksyczną VacA i białko CagA, odpowiedzialnymi za rozwój choroby wrzodowej niż populacja z prawidłową funkcją nerek.

Podsumowując otrzymane wyniki badań należy jednoznacznie stwierdzić, iż częstość występowania zakażenia HP u chorych leczonych nerkozastępczo jest znacznie niższa niż w populacji z prawidłową funkcją nerek. W świetle otrzymanych wyników wydaje się, że tylko część zmian endoskopowych i histopatologicznych wywołana jest zakażeniem HP. Porównując dane chorych leczonych nerkozastępczo oraz grupy kontrolnej nie stwierdza się istotnie statystycznie różnic dotyczących przede wszystkim zmian histopatologicznych w śluzówce żołądka i dwunastnicy. Mając zatem na względzie, że częstość kolonizacji HP u pacjentów z PChN jest niższa niż u chorych z prawidłową funkcją nerek a jakość zmian endoskopowych i histopatologicznych podobna nasuwa się wniosek, iż większość tych zmian jest związana bardziej z istotą choroby podstawowej niż z obecnością zakażenia HP. Wydaje się, iż znaczącą rolę w ochronie śluzówki górnego odcinka przewodu pokarmowego chorych leczonych nerkozastępczo przed infekcją HP jest sama PChN i jej konsekwencje, przede wszystkim zwiększone stężenie mocznika i innych toksyn mocznikowych w soku żołądkowym. Jak wynika z pracy Gladziwa i wsp. [5] H. pylori nie jest w stanie przeżyć w środowisku, gdzie stężenie mocznika przekracza zaledwie 6 mmol/l. Bardzo interesująco wyglądają badania co do korelacji częstości zakażenia HP a przyjmowanymi lekami alkalinizującymi sok żołądkowy [14]. Jednak ze względu na różnorodność metodologiczną wnioski wynikające z tych publikacji wymagają dalszych weryfikacji.

## Wnioski

1. Częstość występowania zakażenia *Helicobacter pylori* u chorych leczonych nerkozastępczo jest znacznie niższa niż w populacji z prawidłową funkcją nerek a jakość zmian endoskopowych i histopatologicznych podobna.

2. Niższy odsetek zakażenia HP w grupach pacjentów objętych leczeniem nerkozastępczym może wynikać z faktu, że w przeszłości większość z nich otrzymywała antybiotyki co mogło doprowadzić do eradykacji zakażenia.

## Piśmiennictwo

1. **Abdulrahman I.S., Al-Quorain A.A.:** Prevalence of gastroesophageal reflux disease and its association with *Helicobacter pylori* infection in chronic renal failure patients and in renal transplant recipients. Saudi J. Gastroenterol. 2008, 14, 183.
2. **Asl M.K., Nasri H.:** Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in maintenance hemodialysis patients with non-ulcer dyspepsia. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2009, 20, 223.
3. **Chen Y.T., Yang W.C., Lin C.C. et al.:** Comparison of peptic ulcer disease risk between peritoneal and hemodialysis patients. Am. J. Nephrol. 2010, 32, 212.
4. **Fabrizi F., Martin P.:** *Helicobacter pylori* infection in patients with end-stage renal disease. Intern. J. Artif. Organs 2000, 23, 157.
5. **Gladziwa U., Haase G., Handt S. et al.:** Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with chronic renal failure. Nephrol. Dial. Transplant. 1993, 8, 301.
6. **Hooman N., Mehrzama M., Talachian E. et al.:** *Helicobacter pylori* infection in pediatric candidates for kidney transplantation. Iran J. Kidney Dis. 2011, 5, 124.
7. **Hruby Z., Myszk-Bijak K., Gościński G. et al.:** *Helicobacter pylori* in kidney allograft recipients: high prevalence of colonization and low incidents of active inflammatory lesions. Nephron 1997, 75, 25.
8. **Huang C., Chen Q., Jiang J. et al.:** Gastric metaplasia and *Helicobacter pylori* infection in hemodialysis patients. Ren. Fail. 2012, 34, 420.
9. **Khedmat H., Ahmadzad-Asl M., Amini M. et al.:** Gastro-duodenal lesions and *Helicobacter pylori* infection in uremic patients and renal transplant recipients. Transplant. Proc. 2007, 39, 1003.
10. **Marshall B.J.:** *Helicobacter pylori*. Am. J. Gastroenterol. 1994, 89, 116.
11. **Misra V., Misra S.P., Dwivedi M. et al.:** Decreased sensitivity of the ultrarapid urease test for diagnosing *Helicobacter pylori* in patients with chronic renal failure. Pathology 1999, 31, 44.
12. **Moriyama T., Matsumoto T., Hirakawa K. et al.:** *Helicobacter pylori* status and esophago-gastro-duodenal mucosal lesions in patients with end-stage renal failure on maintenance hemodialysis. J. Gastroenterol. 2010, 45, 515.
13. **Mortazavi F., Rafeey M.:** Endoscopic findings and *Helicobacter pylori* in children on long-term hemodialysis. Pak. J. Biol. Sci. 2008, 11, 1840.
14. **Neslihan S., Emine K., Salih H. et al.:** *Helicobacter pylori* antibodies in patients on chronic hemodialysis. Nephron 1996, 72, 725.
15. **Ozgur O., Boyacioglu S., Ozdogan M. et al.:** *Helicobacter pylori* infection in haemodialysis patients and renal transplant recipients. Nephrol. Dial. Transplant. 1997, 12, 289.
16. **Rasmi Y., Farshid S., Makhdomi K.:** Effect of duration on hemodialysis on prevalence of *Helicobacter pylori* infection. Saudi J. Kidney Dis. Transplant. 2012, 23, 489.
17. **Sugimoto M., Sakai K., Kita M. et al.:** Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in long-term hemodialysis patients. Kidney Int. 2009, 75, 96.
18. **Sugimoto M., Yamaoka Y.:** Review of *Helicobacter pylori* infection and chronic renal failure. Ther. Apher. Dial. 2011, 15, 1.
19. **Sood P., Kumar G., Nanchal R. et al.:** Chronic kidney disease and end-stage renal disease predict higher risk of mortality in patients with primary upper gastrointestinal bleeding. Am. J. Nephrol. 2012, 35, 216.
20. **Warren J.R., Marshall B.J.:** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983, 1, 1273.
21. **Yildiz A., Besisik F., Akkaya V. et al.:** *Helicobacter pylori* antibodies in hemodialysis patients and renal transplant recipients. Clin. Transplant. 1999, 13, 13.