

На правах рукописи

Лощакова Ольга Юрьевна

**ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПИРЕНЗЕПИНА И
МИЗОПРОСТОЛА В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОПАТИЙ,
ИНДУЦИРОВАННЫХ НЕСТЕРОИДНЫМИ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

14.00.05 - Внутренние болезни

**Автореферат
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук**

Ижевск, 2008 г.

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Яков Максимович Вахрушев

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
Касьяненко Валентина Ивановна

доктор медицинских наук, профессор
Яковенко Эмилия Прохоровна

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Уральская
государственная медицинская
академия» Росздрава

Защита состоится 10 октября 2008 г. в 13 часов на заседании диссертационного Совета Д 850.002.01 в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии (111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д.86).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д.86).

Автореферат разослан 9 сентября 2008г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

И.А. Комиссаренко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее часто применяемых в настоящее время лекарственных средств (Насонова В.А., 2000; Шептулин А.А., 2001). По данным Американской ассоциации ревматологов НПВП принимает более 5% населения планеты (McCarthy D.M., 2001; Lanas A., 2007). Следствием такого широкого, порой бесконтрольного применения НПВП является высокая частота осложнений, вызванных поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), получившим название НПВП-гастропатии (Roth S.H., 1986). НПВП-гастропатия - специфический синдром, для которого характерно преимущественное поражение верхних отделов ЖКТ, с появлением эритемы, кровоизлияний, эрозий и/или язв в антральном отделе желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки у пациентов, которым проводится лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (Ивашкин В.Т., 1994; Насонов Е.Л., 2000; Л.Б. Лазебник, 2004).

У 16-30% больных, принимающих НПВП, обнаруживаются эрозии слизистой оболочки, пептические язвы, перфорации, кровотечения (Brooks P., 1998; Silwerstein F.E., 1998; Рябкова А.В., 2004; Каратеев А.Е., 2006).

Нарушения, вызываемые применением НПВП, связаны как с прямым воздействием на слизистую оболочку желудка (СОЖ), так и их действием на организм после абсорбирования (Циммерман Я.С., 2000; Бурков С.Г. и соавт., 2007). НПВП ингибируют активность простагландинсинтетаз, что приводит к нарушению синтеза простагландина (ПГ), истощению его запасов (Муравьев Ю.В., Алексеева Н.В., 2001). В результате этого происходит нарушение защитных и репарационных функций клеток

СОЖ, что ведет к образованию язв и эрозий (Ройтберг Г.Е., Полунина Т.Е., 2002; Шептулин А.А., 2006).

В реализации ulcerогенных свойств НПВП определенное внимание уделяется нарушению функционального состояния желудка (Hawley С.Л., 1996; 2001). Однако степень изменений агрессивных факторов желудочного содержимого и защитных систем СОЖ при применении НПВП мало изучены. В дальнейшем изучении нуждается роль гастроинтестинальных гормонов и гормонов периферических желез внутренней секреции в патогенезе поражения желудка при лечении больных НПВП.

В этой связи уточнение механизмов НПВП-индуцированных гастропатий и поиск эффективных способов их профилактики и лечения являются актуальными.

Цель работы - совершенствование лечения НПВП-индуцированных гастропатий на основе комплексного исследования функционального состояния желудка.

Задачи исследования:

1. Изучение особенностей клинической картины поражения желудка, связанных с приемом НПВП.
2. Изучение особенностей эндоскопической картины и исследование гистологического материала при НПВП-гастропатии.
3. Комплексное исследование функционального состояния желудка при НПВП-индуцированных гастропатиях.
4. Изучение роли нейрогормональных регуляторных факторов в развитии НПВП-гастропатии.
5. Клинико-функциональная оценка терапевтической эффективности сочетанного применения пирензепина (гастроцепина) и мизопростола (сайтотека) при НПВП-гастропатиях.

Научная новизна. Проведено комплексно-синхронное изучение функционального состояния желудка у больных НПВП-индуцированных гастропатией. Впервые показано, что на фоне приема НПВП наблюдается повышение распада основного вещества соединительной ткани слизистой оболочки желудка. Важным фактором, способствующим поражению слизистой НПВП, является нарушение защитно-протективных свойств желудочной слизи. Выявлены существенные закономерности, касающиеся роли отдельных гормонов в патогенезе повреждающего действия НПВП слизистой оболочки желудка. Дано клинко-патогенетическое обоснование сочетанного применения пирензепина (гастроцепина) и мизопростола (сайтотека) при НПВП-индуцированных гастропатиях.

Практическая значимость. Результаты исследования дополняют современные представления о механизмах нарушения функционального состояния желудка при использовании НПВП. Сочетанное применение пирензепина и мизопростола позволяет повысить эффективность терапии больных НПВП-гастропатией. Полученные данные могут быть использованы при патогенетическом обосновании и других лечебных мероприятий при НПВП-гастропатии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Поражение желудка при использовании НПВП связано с нарушением агрессивно-защитного равновесия слизистой оболочки желудка. Выдвинуто положение о важном значении нарушения состава желудочной слизи и биополимеров соединительной ткани (свободного и пептидосвязанного гидроксипролина) в поражении желудка нестероидными противовоспалительными препаратами.

2. Нарушение функционального состояния желудка при НПВП-гастропатии имеет тесные связи с секрецией гастрина, кортизола, инсулина.

3. Использование пирензепина в сочетании с мизопростолом способствует клинко-эндоскопической ремиссии НПВП-гастропатии и нормализации функционального состояния желудка.

Внедрение. Результаты проведенных исследований внедрены в практику работы врачей терапевтических и гастроэнтерологического отделений городской клинической больницы №8 г. Ижевска.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 12 работ.

Апробация работы. Материалы диссертации были доложены на Десятой Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2004), 19 Всероссийской научной конференции «Физиология и патология пищеварения» (Сочи, 2004), ежегодном съезде Научного Общества гастроэнтерологов России (Москва, 2004), Шестой Республиканской научно-практической конференции (Ижевск, 2004), Одиннадцатой Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2005), Пленуме Научного Общества гастроэнтерологов России (Тверь, 2005), Шестом съезде научного общества гастроэнтерологов в России (Москва, 2006), Седьмом съезде научного общества гастроэнтерологов в России (Москва, 2007).

Структура и объем диссертации. Диссертация построена по общепринятому плану и изложена на 182 страницах текста компьютерного набора, включает в себя обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы результатов собственных исследований, заключение (резюме с обсуждением полученных результатов), выводы, практические рекомендации и список использованной литературы,

представленный 379 источниками, в том числе 163 зарубежными. Текст иллюстрирован 20 таблицами и 18 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач в клинических условиях проведено целенаправленное и углубленное исследование 147 больных, принимавших НПВП. Полученные в динамике данные заносились в специально разработанные клиничко-информационные карты.

При обследовании больных, наряду с общеклиническими и эндоскопическими данными, использованы современные лабораторно-инструментальные, биохимические, радиоиммунологические и морфологические методы исследования. Лабораторные и инструментальные исследования проводились в динамике до и после курса лечения.

Всем больным проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) эндофиброскопом японской фирмы "Олипус CIF - XQ - 20" по методикам, широко освященным в литературе (Л.К. Соколов, 1975; В.С. Савельев и др., 1985). При эндоскопическом исследовании осуществлялась прицельная биопсия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с последующим морфологическим исследованием.

Качественное определение наличия *Helicobacter pylori* (HP) производили с помощью гистологического метода и уреазного теста.

Уровень общего белка, альбуминов, фракций глобулинов, холестерина, В-липопротеидов и триглицеридов, АЛТ, АСТ (маркеры цитолиза), щелочной фосфатазы (ЩФ), ГТФА (маркеры холестаза) в сыворотке крови определяли с помощью стандартных наборов реактивов на

анализаторе ФП–901М, белковые фракции сыворотки крови определялись методом электрофореза на бумаге по стандартной методике.

Для оценки кислотообразующей функции желудка применяется метод эндоскопической пристеночной рН-метрии с помощью ацидогастрометра АГМ-03. рН-метрия проводилась нами в зоне активного кислотообразования (большая кривизна тела желудка).

Слизеобразующая функция желудка изучалась биохимическим методом по уровню фракций сиаловых кислот (свободных, олигосвязанных, белковосвязанных). Сиаловые кислоты определялись способом одновременного определения свободной и связанной форм в желудочном содержимом методом равновесного диализа (П.Н.Шараев, 1993).

Проведено исследование свободного и пептидосвязанного гидроксипролина (соответственно СГОП и ПСГОП) в сыворотке крови и общего гидроксипролина (ОбГОП) в гомогенатах биоптатов слизистой оболочки желудка по методу П.Н.Шараева с соавт. (2003) (как показателей обмена биополимеров соединительной ткани метаболизма коллагена). С целью отдельного определения содержания свободного гидроксипролина в сыворотке крови сначала осаждали белки. Затем выделяли надосадок и в нем определяли СГОП без повторного гидролизата пробы.

Изучение гормонов (гастрина, кортизола, инсулина) проводилось в сыворотке крови радиоиммунологическим методом до и после завершения курса лечения. Радиоиммунологические исследования проводились в радиологической лаборатории 1-й Республиканской клинической больницы МЗ УР с помощью стандартных наборов отечественных и зарубежных фирм.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования сравнивались с показателями контрольной группы, которую составили

30 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 65 лет. Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании.

После сбора, проверки группировки и сводки материала была проведена его статистическая обработка, включая альтернативный, вариационный и корреляционный анализ. При этом вычислялись относительные (Р) и средние (М) величины с определением их ошибок ($\pm m$, р). Поскольку в нашей работе было несколько групп исследования, то для оценки достоверности различий в средних, у пациентов, лечившихся с использованием различных препаратов, применялся критерий Ньюмена-Кейлса, позволяющий в отличие от критерия Стьюдента-Фишера (рассчитанного только для сравнения только двух групп) проводить множественный анализ (С. Гланс, 1999).

Обработка материалов исследования проведена на персональном компьютере на базе процессора Intel Pentium 4 в программе Microsoft Excel 2002 и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения поставленных задач в клинических условиях обследовано 147 больных, принимающих НПВП. Мужчин было 41, женщин - 106. Всем больным проведено эндоскопическое исследование. НПВП-гастропатия выявлена у 120 пациентов (81,6%).

Пациенты с НПВП-гастропатией в зависимости от проводимой терапии были разделены на три группы идентичные по степени тяжести заболевания. Первая группа сравнения в количестве 40 больных получала Н2-блокатор (ранитидин по 150 мг 2 раза в сутки), вторая группа сравнения в количестве 40 человек - ИПП (омепразол по 40 мг/сут.), третья группа – группа наблюдения в количестве 40 больных – пирензепин 100 мг/сут. и мизопростол (0,6 мг/сут.). Основанием для

применения данного оригинального медикаментозного сочетания являлось стремление воздействовать одновременно как на секреторную функцию желудка (пирензепин), так и на усиление клеточного анаболизма и ускорение регенерации в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (мизопростол). Продолжительность курса составила 4 недели.

Среди обследованных пациентов с НПВП-гастропатией было 97 женщин (80,8%) и 23 мужчины (19,2%), в возрасте от 20 до 70 лет. Средний возраст женщин составил $59,8 \pm 11,7$ года, мужчин - $52,9 \pm 13,9$ года. У женщин рост заболеваемости НПВП-гастропатией отмечен после 50 лет (76,3%), у мужчин - после 40 лет (82,6%).

НПВП принимали 38 больных по поводу остеохондроза (25,9%), 75 по поводу остеоартроза (51,0%), 21 - ревматоидного артрита (14,3%), 13 - реактивного артрита (8,8%). Все больные принимали диклофенак в таблетированной форме 100 мг в сутки не менее 1 месяца. Также некоторые больные принимали дополнительно диклофенак, ортофен, кеторол, мовалис в инъекционной форме из-за выраженного болевого синдрома. У большинства больных (68,3%) продолжительность приема НПВП составила до 1 месяца. Средняя продолжительность приема НПВП составила в первой группе сравнения $1,78 \pm 1,9$ месяцев, во второй группе сравнения - $1,82 \pm 1,7$; в группе наблюдения $1,78 \pm 1,9$ месяца. Различия в группах по длительности приема НПВП статистически недостоверны ($\chi^2=1,19$; $n=6$; $p>0,05$).

У больных выявлены следующие факторы риска: возраст старше 65 лет у 54 больных (45,0%), язвенная болезнь в анамнезе – у 6 больных (5,0%), большие дозы и/или одновременный прием нескольких НПВП – у 45 больных (37,5%), прием ГКС - 10 больных (8,3%), курение - у 12 больных (10,0%), прием алкоголя – у 11 больных (9,2%).

У 90 больных (75,0%) выявлены те или иные сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, из них 2 и более заболевания ЖКТ было выявлено у 66 больных (55,0%). Язвенная болезнь ДК выявлена у 6 больных (5,0%), хронический гастрит у 58 больных (48,3%). Хронический реактивный панкреатит выявлен у 54,2% (65 больных), синдром раздраженного кишечника – у 13 человек (10,8%). Патология гепатобилиарной системы обнаружена у 52,5% (63 больных), из них хронический бескаменный холецистит у 46,7% больных, калькулезный холецистит у 5,0% больных, постхолецистэктомический синдром у 5,0% больных и хронический гепатит В – у 1 больного (0,8%).

У 93 больных (77,5%) выявлены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (вегето-сосудистая дистония – у 5,0% больных, артериальная гипертония – у 54,2%, ИБС в сочетании с артериальной гипертонией – у 18,3%); у 23 больных (19,2%) – заболевания мочевыводящей системы (хронический пиелонефрит – у 8,3% больных, мочекаменная болезнь – у 3,3%, кисты почечных синусов – у 7,5%), у 6 больных (5,0%) - заболевания дыхательной системы (бронхиальная астма – у 0,8%, хронический бронхит – у 4,2%), сахарный диабет у 4 больных (3,3%).

У 55 больных (45,8%) был выявлен болевой синдром. Чаще боли носили ноющий характер (72,7%) и тупой (14,6%), реже боль была острой (3,6%). Преимущественно боль локализовалась в собственно эпигастальной и пилорoduodenальной области (31,7%) или в эпигастрии и правом подреберье (10,0%); ноющие, распирающие боли за грудиной отмечены у 5 больных (4,2%). Многие больные отмечали диспепсические симптомы: изжогу - 39 (32,5%), тошноту - 16 (13,3%), рвоту - 14 (11,7%), отрыжку – 74 (61,7%), снижение аппетита - 57 (47,5%) больных.

При объективном исследовании у большинства больных (75,0%) язык был обложен серым, белым или желтым налетом. При глубокой пальпации живота болезненность выявлена у 92,5% больных, из них болезненность в эпигастральной и пилорoduоденальной области обнаружена у 65,8% больных, в эпигастрии и правом подреберье – у 26,7% больных. Болезненность при пальпации поджелудочной железы выявлена у 15,8% больных, положительные пузырьные симптомы – у 15,8% больных. У 6,7% больных выявлено незначительное увеличение печени. Болезненность в околопупочной области и по ходу отделов толстой кишки определялась у 8,3% больных.

При эндоскопическом исследовании язва желудка выявлена у 13 пациентов (10,8%), язва двенадцатиперстной кишки у 7 пациентов (5,8%), эрозии желудка – у 30 пациентов (25,0%), эрозии пищевода – у 4 пациентов (3,3%), дуоденит выявлен у 9,2% (11 пациентов), эзофагит у 7,5% (9 пациентов). По локализации преобладал гастрит антрального отдела желудка. Язвенные дефекты желудка малых размеров (до 0,5 см) выявлены у 8 пациентов (6,7%). Язвы средних размеров (0,6-1,2 см) выявлены у 4 пациентов (3,3%). Большая язва (3,0 см) выявлена у 1 пациента первой группы сравнения. Средние размеры язв желудка составили $0,55\pm 0,15$ см, $0,57\pm 0,13$ см, $0,57\pm 0,3$ см в первой, второй группах сравнения и группы наблюдения больных соответственно. По локализации во всех исследуемых группах пациентов преобладали язвы антрального отдела желудка: 9 больных (7,5%).

Средние размеры язв двенадцатиперстной кишки составили $0,54\pm 0,99$ см, $0,67\pm 0,16$ см, $0,53\pm 0,11$ см в первой, второй группах сравнения и в группе наблюдения больных соответственно. У большинства пациентов всех групп (85,7%, 85,7%, 83,3%) язвы были поверхностными глубиной до 0,5 см.

При комплексном исследовании НР выявлен у 64,2% пациентов.

Выраженная гиперацидность (рН 0,9-1,2) определена у 15 пациентов (12,5%). Умеренная гиперацидность (рН 1,3-1,5) выявлена у 50 (41,7%). У 41 (34,2%) больных определена нормаацидность (рН 1,6-2,0). Ощелачивание интрагастральной среды выявлено у 14 пациентов (11,7%). При этом средние показатели рН по данным интрагастральной рН-метрии составили 1,69±0,3 в первой группе сравнения, 1,74±0,2 во второй группе сравнения, 1,69±0,3 в группе наблюдения. Средние показатели в контрольной группе составили 2,0±0,1.

Защитные свойства слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки по отношению к повреждающему действию соляной кислоты, пепсина и к всевозможным механическим повреждениям, обеспечиваются многоступенчатыми сложными механизмами защиты.

Таблица 1.

Результаты исследования компонентов желудочной слизи при различных методах терапии НПВП-гастропатий

Показатели		Период исследования	Контрольная группа (n=20)	Ранитидин (n=15)	Омепразол (n=15)	Пирензепин+ Мизопростол (n=15)	
Сиа-ло-вые кислоты	ССК мг/л	до лечения	25,2±3,7	44,8±3,4*	39,5±4,0*	43,6±3,0*	
		после лечения		42,0±3,1	37,8±3,4	29,0±3,2**	
	ОССК мг/л	до лечения	26,0±0,7	63,3±5,4*	57,8±3,4*	60,0±3,1*	
		после лечения		57,3±4,1	54,6±3,1	34,6±3,1**	
	БССК мг/л	до лечения	483,9±24,0	677±58,9*	624±57,3*	694±54,8*	
		после лечения		541±68,3	524±57,3	497±32,7**	

Примечание: n – число наблюдений;

*- достоверные изменения по отношению к контрольной группе;

** - достоверные изменения по отношению к исходному уровню.

По современным представлениям желудочная слизь принимает участие в формировании слизистого барьера, представляющего собой «первую линию защиты» (В.Т. Ивашкин и соавт., 1981; Я.М. Вахрушев, Л.А. Иванов, 1998; Н.А. Яицкий и соавт., 2002; Я.М. Вахрушев, О.В. Муравцева, 2004).

Как показывают данные наших исследований, при применении НПВП происходят качественные и количественные изменения в содержании углеводно-белковых компонентов желудочной слизи, в основном за счет существенного повышения свободных и олигосвязанных сиаловых кислот (табл.1).

Наиболее мобильным компонентом слоя слизи, покрывающего эпителий, являются сиаловые кислоты (ССК), которые служат показателем катаболизма желудочной слизи, олигосвязанные сиаловые кислоты (ОССК), характеризующие синтез функционально неполноценных компонентов слизи и процесс ее распада, и белковосвязанные сиаловые кислоты (БССК), характеризующие процесс синтеза слизистого геля и обладающие наибольшей протективной способностью (Я.М. Вахрушев, Е.В. Белова, 2002, Я.М. Вахрушев, О.В. Муравцева, 2004).

Как показывают результаты исследований, до начала лечения уровень ССК и ОССК был достоверно выше показателей контроля во всех исследуемых группах, что свидетельствует о сниженной протективной способности слизистого геля при приеме НПВП. Во всех исследуемых группах отмечено также достоверное повышение уровня БССК, что можно расценивать как защитный компенсаторный механизм, направленный на повышение протективной способности слизистого геля.

Результаты исследования свободного (СГОП) и пептидсвязанного гидроксипролина (ПСГОП) представлены в таблице 2.

Помимо изменений компонентов желудочной слизи, у больных с НПВП-гастропатией отмечается достоверное увеличение СГОП и ПСГОП в сыворотке крови и ОбГОП в слизистой желудка в сравнении с контрольной группой, что может указывать на повышенный распад коллагена за счет изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таблица 2.

Результаты исследования биополимеров соединительной ткани в сыворотке крови у больных в процессе лечения

Показатели	Период исследования	Контроль-ная группа (n=20)	Ранитидин (n=15)	Омепразол (n=15)	Пирензепин+ Мизопростол (n=15)
СГОП, мкм/л	до лечения	12,2±0,5	33,9±6,7*	35,7±6,6*	34,5±7,3*
	после лечения		22,3±6,6	17,9±5,7**	12,5±6,7**
ПСГОП, мгм/л	до лечения	9,6±0,3	44,1±6,7*	45,7±6,6*	44,7±5,3*
	после лечения		22,3±6,6**	21,7±6,1**	21,3±6,1**
ОбГОП, мг/100сухой ткани	до лечения	8,25±0,38	13,4±0,74*	12,8±0,86*	13,1±0,71*
	после лечения		11,9±0,92	11,4±0,68	9,3±0,68**

Примечание: n –число наблюдений;

*-достоверные изменения по отношению к контрольной группе;

** - достоверные изменения по отношению к исходному уровню.

У больных с НПВП-гастропатиями отмечены нарушения со стороны гормонального профиля. Так, выявлено достоверное увеличение содержания гастрина (на 42,9%, $p < 0,05$) и кортизола (на 44,5%, $p < 0,05$) и снижение уровня инсулина (на 18,7%, $p > 0,05$) по сравнению с аналогичными результатами контрольной группы (табл.3).

С целью более глубокого изучения процессов нарушения функционального состояния желудка, выявления новых патофизиологических механизмов формирования НПВП-гастропатий нами проведен корреляционный анализ, охватывающий с одной стороны, показатели уровня гормонов, с другой – показатели ряда функций желудка.

Таблица 3

Данные исследования базального уровня гормонов и изменение уровня гормонов в процессе лечения

Показатели		Контроль-ная группа	Группы сравнения		Группа наблюдения
			1 группа	2 группа	
Гастрин (пг/мл)	до лечения	52,7±3,9 n=20	74,3±7,9* n=10	76,7±7,9* n=10	74,9±6,7* n=10
	после лечения		59,9±7,2 n=10	59,9±7,6 n=10	54,7±4,9** n=10
Кортизол (нмоль/л)	до лечения	364,8±22,3 n=20	518,8±63,2* n=20	535,7±62,7* n=20	525,5±43,0* n=20
	после лечения		477±64,2 n=20	425,5±74,9n=20	380,0±34,5** n=20
Инсулин (пмоль/мл)	до лечения	118,5±12,5 n=20	103,5±13,2 n=10	97,5±13,2 n=10	88,7±9,0 n=10
	после лечения		93,5±13,2 n=10	86,9±9,0 n=10	100,3±8,3 n=10

Примечание: n – число наблюдений;

*- достоверные изменения по отношению к контрольной группе;

** - достоверные изменения по отношению к исходному уровню.

Как показывают данные таблицы 4, уровень рН при НПВП-гастропатиях существенно не зависел от концентрации гормонов в периферической крови.

Это, вероятно, связано с нарушением механизма «обратной связи», к чему могут привести угнетение активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ухудшение капиллярного кровотока в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, недостаточность ферментных систем митохондрий

эпителиоцитов, NO-синтазы, активация клеточного апоптоза (А.А. Шептулин 2001; А.Е. Каратеев 2003; Ю.В. Муравьев и др. 2000; G. Singh, 1999).

Выявлена разнонаправленная зависимость между уровнями гастрина, кортизола и содержанием ССК, СГОП, с одной стороны, БССК, ПСГОП, с другой. Полученные данные могут свидетельствовать о ведущей роли гастрина и кортизола в генезе НПВП-гастропатий, как гормонов, отрицательно влияющих на состав желудочной слизи и коллагеновой стромы.

Таблица 4.

Корреляционные данные между уровнями гормонов и показателями ряда функций желудка (г)

Показатели	Гастрин	Кортизол	Инсулин
pH	+0,08	-0,14	+0,19
ССК	+0,45	+0,34	-0,58
ОССК	-0,11	+0,09	-0,31
БССК	-0,57	-0,41	+0,68
СГОП	+0,37	+0,23	-0,38
ПСГОП	-0,29	-0,7	+0,55

Прямая корреляция между уровнем инсулина и показателями БССК, ПСГОП, а также отрицательная – между инсулином и ССК, СГОП согласуется с ранее полученными данными, где показано выраженное трофическое влияние и регенерирующие свойства инсулина на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки (А.М. Уголев, О.В. Радбиль, 1995; Л.А. Иванов, 2000; Я.М. Вахрушев, Е.В. Белова, 2002; О.В. Муравцева, 2004).

В результате проведенного лечения получена положительная клинико-эндоскопическая динамика во всех наблюдаемых группах пациентов. После лечения полное купирование болевого синдрома в первой группе сравнения отмечено у 15 больных (83,3%), у 2 пациентов (11,1%) болевой синдром значительно уменьшился по интенсивности, продолжительности и периодичности возникновения. У 1 больного (5,6%) характер болевого синдрома существенно не изменился, что потребовало замены препарата на омепразол, прием которого привел к купированию болей в течение 4 дней. Этот случай может быть обусловлен небольшим количеством H₂-рецепторов на обкладочных клетках и связанной с этим низкой эффективности H₂-блокаторов, либо полным отсутствием их эффекта, что может наблюдаться по литературным данным у 10,0-25,0% больных язвенной болезнью (С.И. Пиманов, 2000; А.В. Охлобыстин, 2002). Средние сроки купирования болевого синдрома на фоне курсового приема ранитидина составили $7,9 \pm 1,6$ дней.

На фоне курсового приема омепразола полное купирование болевого синдрома отмечено у 17 пациентов (89,5%), у 2 больных (10,5%) он уменьшился. Средние сроки купирования болевого синдрома во второй группе сравнения составили $6,8 \pm 1,7$ дней.

Полное купирование болевого синдрома в результате лечения мизопростолом и пирензепином достигнуто у всех больных в течение 4-9 дней. Средние сроки исчезновения болевого синдрома составили $5,8 \pm 1,4$ дней.

При оценке эффективности антисекреторной терапии изучалась динамика диспепсических симптомов в процессе лечения. При этом наиболее быстро устранялись тошнота и рвота. Полное купирование этих симптомов у пациентов во всех наблюдаемых группах отмечено в течение 5-7 дней от начала лечения. Несколько медленнее проходила отрыжка, к

10-12 дню ее исчезновение отмечено у 64,1% больных первой группы сравнения, у 84,0% больных второй группы сравнения и у 91,7% больных группы наблюдения. К 20-24 дню наблюдения полное купирование этого симптома зарегистрировано у всех пациентов. Изжога исчезла у всех пациентов второй группы сравнения и группы наблюдения и сохранялась у 1 пациента первой группы сравнения. Нормализация аппетита наступила в течение 8-12 дней во всех группах больных.

В ходе лечения у больных отмечена положительная динамика объективных симптомов заболевания. Болезненность при пальпации брюшной стенки обычно уменьшалась несколько позже обратного развития субъективных эпигастралгий во всех исследуемых группах. Пальпаторная болезненность живота к 14-16 дню исчезла у 30 больных (83,3%) первой группы сравнения, у 36 больных (94,7%) второй группы сравнения и у 35 больных (94,6%) группы наблюдения. К 20-21 дню лечения пальпаторная болезненность определялась только у 2 пациентов первой группы сравнения, но значительно в меньшей степени интенсивности.

Нами отмечена положительная динамика и других объективных симптомов, что свидетельствует об эффективности проведенной терапии в отношении сопутствующих заболеваний органов пищеварения. Болезненность по ходу отделов толстого кишечника за время лечения купирована в 66,7% случаев в первой и во второй группах, в 75,0% случаев в третьей группе больных. У остальных пациентов интенсивность этого симптома значительно уменьшилась. В наблюдаемых группах у всех пациентов исчезла пальпаторная болезненность в околопупочной области и в зоне проекции желчного пузыря. Болезненность в зоне Шоффара была купирована у 83,3% больных первой группы, у 100% второй группы, у 100,0% больных третьей группы.

Одним из важных показателей терапевтического действия изучаемых препаратов при НПВП-гастропатии является динамика эндоскопической и морфологической картины. В результате проведенного лечения у всех больных отмечена положительная эндоскопическая динамика: рубцевание язвенного дефекта и заживление эрозий достигнуто в течение 2-4 недель. Средние сроки рубцевания язвенного дефекта у пациентов первой группы сравнения составили $23,1 \pm 3,9$ дня. Сроки рубцевания язвы у больных второй группы сравнения и группы наблюдения ниже таковых ($20,0 \pm 4,2$ дней; $18,8 \pm 4,0$ дней соответственно).

До начала лечения у всех пациентов выявлены эндоскопические признаки гастрита различной степени выраженности. При повторном эндоскопическом исследовании отмечалось исчезновение или уменьшение гиперемии или отека слизистой оболочки, слизистых наложений, что свидетельствует об уменьшении воспалительных явлений. Так, в первой группе сравнения после лечения уменьшение выраженности эндоскопических признаков гастрита отмечено у 30 больных (75,0%), заживление эрозий у 8 пациентов (80,0%). Эндоскопические признаки дуоденита у больных первой группы сравнения уменьшились у 3 пациентов (75,0%).

Во второй группе сравнения больных на фоне курсового приема омепразола уменьшение эндоскопических признаков гастрита отмечено у 35 больных (87,5%), дуоденита – у 3 больных (75,0%), заживление эрозий у 10 больных (100%).

В группе наблюдения больных уменьшение выраженности эндоскопических признаков гастрита отмечено у 36 больных (90,0%), дуоденита у 3 больных (100%), заживление эрозий у 10 больных (100%).

Таким образом, в целом уменьшение выраженности признаков гастрита выявлено у 30 больных (75,0%) первой группы сравнения, у 35 больных

(87,5%) второй группы сравнения и 36 больных (90,0%) группы наблюдения. Уменьшение признаков дуоденита отмечено у 3 больных первой группы (75,0%), у 3 больных второй группы сравнения(75%), и у 3 больных группы наблюдения (100%).

В результате проведенной терапии нами отмечено достоверное снижение кислотопродуцирующей функции желудка во всех исследуемых группах больных. Так, после курсового лечения кислотопродуцирующая функция в большей степени снижалась при использовании омепразола (до лечения рН $1,69 \pm 0,3$, после лечения рН $5,6 \pm 0,05$) и ранитидина (до лечения рН $1,74 \pm 0,2$, после лечения рН $5,2 \pm 0,56$). Средние показатели рН в группе пациентов, принимавших пирензепин и мизопростол, после лечения составили $4,3 \pm 0,22$ (до лечения $1,69 \pm 0,3$).

В динамике лечения изменились биохимические показатели желудочного сока, характеризующие функциональную способность слизистого геля. Как показывают данные табл.1, в ходе лечения во всех группах понизился уровень свободных, олигосвязанных и белковосвязанных сиаловых кислот и уровень их значений приблизился к показателям контрольной группы. Достоверно снизился уровень ССК, ОССК и БССК в группе наблюдения. Это свидетельствует о снижении катаболизма тканей и возрастании устойчивости гликопротеинов к действию протеолитических ферментов, что служит фактором стабилизации защитных свойств слизистой оболочки.

После лечения выявлено достоверное снижение уровня СГОП во второй группе сравнения и в группе наблюдения и приближение к уровню в крови в контрольной группе. Также выявлена тенденция к снижению в первой группе сравнения (34,2%). На фоне лечения во всех группах достоверно снижался уровень ПСГОП в сыворотке крови,

вероятно за счет повышения репаративных процессов в слизистой оболочке пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (табл.2).

В ходе лечения были выявлены изменения и со стороны гормонального профиля (табл. 4).

В ходе медикаментозной терапии в 1 и 2 группах сравнения и в группе наблюдения уровень гастрина снижался, соответственно, на 19,4%, 21,9 % ($p>0,05$, в сравнении с исходным уровнем) и 26,7% ($p<0,05$), почти достигая при этом показателей контрольных цифр. В ходе лечения ранитидином уровень кортизола существенно не изменялся, тогда как во 2 группе сравнения и в группе наблюдения данный показатель был меньше в сравнении с базальным на 20,6% ($p>0,05$) и 27,6% ($p<0,05$), приближаясь к контрольным цифрам.

В ходе специфической терапии показатели инсулинемии в сравнении с исходным уровнем несколько снижались в группах больных, принимавших ранитидин и омепразол ($p>0,05$), тогда как в группе наблюдения имели тенденцию к увеличению (на 13,1%, $p>0,05$).

Резюмируя полученные данные, можно отметить, что в патогенезе НПВП-гастропатии важное значение имеет не только нарушение динамического равновесия между факторами агрессии и защитными механизмами слизистой оболочки желудка, но и нарушение нейро-гормональной регуляции.

Подтверждением эффективности нового метода лечения являются не только ближайшие, но и отдаленные результаты терапии.

Нами проведено обследование через 6 месяцев 32 больных, продолжающих принимать НПВП (10 человек 1 группы сравнения, 12 человек 2 группы сравнения и 10 человек группы наблюдения). Методика наблюдения заключалась в следующем: после четырехнедельного курса терапии антисекреторными препаратами и сочетанным применением

гастроцепина и сайтотека больные приглашались для контрольного осмотра, в ходе которого проводилось анкетирование пациентов, фиброгастроэндоскопическое исследование, гистологическое исследование, определение рН желудочного сока, изучение слизиобразующей функции желудка.

Наблюдения показали, что появление НПВП-гастропатии через 6 месяцев после лечения ранитидином наступило у 60,0% (6 больных), после лечения омезом – 33,3% (4 больных), после лечения пирензепином в сочетании с мизопростолом – у 20,0% (2 больных).

Результаты отдаленных исследований показывают, что положительные изменения кислотообразующей, слизиобразующей функции желудка, вызываемые приемом антисекреторных препаратов в ближайшие сроки, в течение 6 месяцев у большинства больных возвращается к исходному уровню. Сохраняется положительная динамика со стороны слизиобразовательной функции через 6 месяцев после применения пирензепина в сочетании с мизопростолом. После приема ИПП и пирензепина в сочетании с мизопростолом частота рецидивов НПВП – индуцированных гастропатий оказалась достоверно меньшей, чем у пациентов, получавших H2-блокаторы ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным, H2-блокаторы оказались малоэффективным средством для профилактики рецидивов НПВП-гастропатии. Применение пирензепина в сочетании с мизопростолом существенно снижало риск рецидивов этой патологии.

Таким образом, благоприятное влияние лечения на основные клинические параметры, положительная динамика лабораторно-эндоскопических показателей позволяет рекомендовать пирензепин в сочетании с мизопростолом для лечения НПВП-гастропатии. Вместе с тем, отмеченные особенности действия антисекреторных препаратов на

функциональное состояние желудка требуют дифференцированного их применения в лечении больных с НПВП-гастропатией.

ВЫВОДЫ

1. Основными клиническими симптомами при НПВП-гастропатии были боли в подложечной области у 45,8% больных, тяжесть и дискомфорт в эпигастрии – у 30,0%, изжога – у 32,5%, тошнота – у 13,3%, рвота – у 11,7%, отрыжка – у 61,7%, снижение аппетита - у 47,5%. В 25,0% случаев НПВП-гастропатия протекала в клинически неманифестированной форме.

2. При эндоскопическом исследовании язва желудка выявлена у 10,8% пациентов, язва двенадцатиперстной кишки - у 5,8% пациентов, эрозии желудка – у 25,0%, эрозии пищевода – у 3,3% пациентов, дуоденит выявлен у 9,2%, эзофагит у 7,5% пациентов.

3. По данным интрагастральной pH-метрии выраженная гиперацидность отмечена у 12,5% больных, умеренная гиперацидность - у 41,7%, нормаацидность - у 34,2% больных. При биохимическом исследовании слизи желудка выявлено достоверное повышение содержания свободных, олигосвязанных и белковосвязанных сиаловых кислот. В крови были повышены уровни СГОП и ПСГОП, а в гомогенатах биоптатов слизистой содержание ОбГОП. Полученные данные свидетельствуют о преобладании катаболических процессов в слизистом геле желудка и нарушении протективных свойств желудочной слизи у больных при приеме НПВП.

4. Исследование показателей функционального состояния желудка и двенадцатиперстной кишки с одной стороны и уровней гормонов с другой стороны позволили выявить новые патогенетические закономерности, касающиеся роли последних в поражении коллагеновой стромы слизистой и нарушении слизиобразующей функций желудка при НПВП-гастропатии. Путем корреляционного анализа установлена прямая

зависимость между секрецией ССК и уровнем кортизола и отрицательная связь между уровнями ПСГОП и кортизола. При увеличении уровня гастрина было отмечено повышение содержания ССК и СГОП и снижение БССК и ПСГОП.

5. Применение пирензепина (гастроцепина) и мизопростола (сайтотека) в лечении больных НПВП-гастропатией оказывает выраженный терапевтический эффект, проявляющийся в улучшении общего состояния больных, устранении и уменьшении болевого синдрома и диспепсических симптомов. Важным следствием терапии является повышение репаративных процессов в слизистой гастродуоденального отдела, способствуя заживлению язв и эрозий. В ходе применения пирензепина и мизопростола происходит снижение уровней свободных, олигосвязанных и белковосвязанных сиаловых кислот, свидетельствующие о повышении защитно-протективных свойств желудочной слизи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. НПВП-индуцированные гастропатии нередко носят субклинический характер и могут быть выявлены и оценены при использовании эндоскопических и специальных лабораторных исследований.
2. Для достижения клинического эффекта, эпителизации эрозий и заживления язв при НПВП-гастропатии достаточно одного курса лечения, состоящего из соответствующей диеты и ежедневного приема мизопростола 200 мкг 3-4 раза в день и пирензепина по 50 мг 2 раза в день в течение 2-4 недель.
3. Наблюдения в отдаленном периоде показали, что курсы лечения пирензепином в сочетании с мизопростолом целесообразно проводить при выявлении НПВП-гастропатии, при приеме НПВП более шести месяцев, при появлении жалоб со стороны ЖКТ во время приема НПВП.

Список работ, опубликованных по материалам диссертации.

1. Клинико-эндоскопическая характеристика НПВП-гастропатий. /О.Ю. Лощакова, А.В. Зорина. // Современные тенденции развития гастроэнтерологии. Сборник научных трудов Шестой Республиканской научно-практической конференции .- Ижевск. - 2004. – С.49.
2. Исследование некоторых механизмов развития НПВП-гастропатий /О.Ю. Лощакова, Я.М. Вахрушев // 5 съезд научного общества гастроэнтерологов России. - Москва. - 2004. С.43-44.
3. Роль гормональных факторов в нарушении протективных свойств желудочной слизи при кислотозависимых заболеваниях / Я.М. Вахрушев, Е.Ю. Шкатова, О.Ю. Лощакова // Научные труды 1 съезда физиологов СНГ. - Сочи. - 2005. -Т.1.- С.134.
4. К вопросу о механизмах развития НПВП-гастропатий / О.Ю. Лощакова, Я.М. Вахрушев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. Приложение №26. / Материалы 11 российской гастроэнтерологической недели. - Москва. - 2005. - С. 67.
5. Опыт лечения НПВП-гастропатий / О.Ю. Лощакова, Я.М. Вахрушев // 6 съезд научного общества гастроэнтерологов в России (Тезисы). - Москва. – 2006. - С.44.
6. Профилактика НПВП-индуцированных гастропатий / Я.М. Вахрушев, О.Ю. Лощакова, Е.В. Куцик // Информационное письмо, Ижевск, 2006.
7. К вопросу о механизмах развития НПВП-гастропатий / О.Ю. Лощакова, Я.М. Вахрушев // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - Томск. – 2005. - № 9.- С.155-156.
8. Изучение слизиобразующей функции желудка и метаболизма коллагена при НПВП-гастропатиях / Я.М. Вахрушев, О.Л. Лощакова // 7 съезд научного общества гастроэнтерологов в России (Тезисы). - Москва. – 2007. - С.40 - 41.

9. Опыт лечения больных гастропатией, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами / Я.М. Вахрушев, О.Ю. Лощакова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2007. - №1. - С.60-63.
10. Состояние протективных свойств желудочной слизи при кислотозависимых заболеваниях / Я.М. Вахрушев, Л.И. Ефремова, Е.В. Белова, Л.О. Потапова, О.Ю. Лощакова, О.В. Муравцева, Б.Г. Князева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии / Материалы Десятой Российской гастроэнтерологической недели. - Москва. -2004. - №5. - С.24.
11. Исследование *Helicobacter Pylori* при НПВП-гастропатиях / О.Ю. Лощакова, Я.М. Вахрушев // В кн.: Клинико-патологические аспекты желудочно-кишечного дисбиоза при заболеваниях органов пищеварения. Диагностика, лечение, профилактика / Тезисы Пленума НОГР. - Тверь. - 2005. - С.42-43.
12. Применение гастроцепина в сочетании с мизопростол (сайтотеком) при НПВП-гастропатиях / О.Ю. Лощакова, Я.М. Вахрушев, Н.В. Акбаева / Материалы 8-го Международного Славяно-Балтийского научного форума "Санкт-Петербург – Гастро-2006" // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2006. – № 1-2. – С. М87.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония

АД - артериальное давление

БССК - белковосвязанные сиаловые кислоты

ГАГ - гликозаминогликаны

ГлП - гликопротеины

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИПП - ингибиторы протонной помпы

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

НР - *Helicobacter pylori*

ОА - остеоартроз

ОССК - олигосвязанные сиаловые кислоты

ПГ - простагландины

ПСГОП - пептидосвязанный гидроксипролин

ПХЭС - постхолестеринемический синдром

РА - ревматоидный артрит

СГОП - свободный гидроксипролин

СК - сиаловые кислоты

СО - слизистая оболочка

СОЖ - слизистая оболочка желудка

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

ССК - свободные сиаловые кислоты

ТТГ - тиреотропный гормон

ЦОГ - циклооксигеназа

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/