

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

З. В. Гешева — **НПВП-гастропатии при ювенильных артритах (факторы риска, профилактика, лечение).**

Z. V. Gesheva — **NSAID-gastropathies at juvenile arthrites (risk factors, prevention, treatment)**

(The theses for MD degree)

Цель исследования — провести сравнительную оценку побочных эффектов (НПВП-гастротоксичности, гепатотоксичности) селективных и неселективных блокаторов *циклооксигеназы-2* (ЦОГ-2) в лечении *ювенильных артритов* (ЮА). Выявить факторы риска развития НПВП-гастропатий при использовании различных *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), определить меры профилактики и лечения.

Группу исследования составили 228 детей в возрасте от 6 до 17 лет, обследованных по поводу различных форм ЮА. Дизайн исследования: ретроспективное и проспективное. Используемые препараты: мелоксикам (Мовалис, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG), нимесулид (Найз, Dr Reddys Laboratories Ltd), диклофенак (Вольтарен, Novartis Pharma).

Критериями отбора для исследования служили: 1) дебют заболевания в возрасте до 16 лет; 2) поражение не менее двух суставов; 3) давность заболевания не менее 3 мес. Изучались характер повреждений *слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), факторы риска развития НПВП-гастропатий у 134 детей, проявления гепатотоксичности — у 181 ребенка.

Для верификации диагноза и назначения адекватной терапии всем детям проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, принятое в детской ревматологии. Для диагностики гастродуоденальных нарушений у пациентов с ЮА целенаправленно уточняли гастроэнтерологические жалобы и анамнез. При объективном обследовании обращали внимание на состояние ротовой полости, в том числе на обложенность языка. Определяли наличие чувствительных и/или болевых зон в эпигастральной области, в точке желчного пузыря. Для верификации диагноза поражения верхних отделов пищеварительного тракта проводилась *эзофагогастродуодено-*

скопия (ЭГДС) с гистологическим исследованием прицельно взятых биоптатов СО антрального отдела желудка.

На I этапе для выявления частоты поражения ЖКТ, факторов риска развития НПВП-гастропатий были проанализированы клинические и эндоскопические данные 134 детей с различными формами ЮА. Наличие и степень обсемененности *H. pylori* определяли в срезах, окрашенных акридиновым оранжевым (по Z. Walters и соавт., 1986). Степень обсемененности считалась низкой при количестве микроорганизмов до 10 в поле зрения, средней — при 10–20, высокой — более 20 (Мелешкина А. В. и соавт., 2004). Совокупность вышеперечисленных данных определяла тактику последующего лечения.

На II этапе все обследуемые были разделены на две группы: первая, состоящая из 84 детей, продолжала принимать диклофенак, вторая, переведенная на прием мелоксикама, состояла из 50 детей. Лечение проводилось в зависимости от характера и тяжести изменений, выявляемых эндоскопически. В качестве эрадикационной терапии использовались схемы, разработанные с учетом рекомендаций Российской группы по лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний у детей (2002); схема 1 — *ингибиторы протонной помпы* (ИПП) + амоксициллин + макролиды (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин); схема 2 — ИПП + амоксициллин + макролиды (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин) + Де-нол. В качестве ИПП использовался омепразол, в качестве антибактериальных препаратов — амоксициллин, рокситромицин.

В дальнейшем по результатам контрольной ЭГДС оценивалась эффективность ранее выбранной тактики ведения. Контрольная ЭГДС проводилась 99 пациентам через 6±3 мес (учитывая улучшение физикальных данных, 35 пациентов от проведения процедуры отказались).

На III этапе с целью изучения гепатотоксичности был обследован 181 ребенок на фоне приема неселективных и селективных ингибиторов ЦОГ-2 — диклофенака, мелоксикама, нимесулида. Проводился мониторинг уровня трансаминаз, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

По результатам исследования, при применении НПВП гастропатии в виде эрозивно-язвенных поражений СО верхних отделов ЖКТ обнаружены у 40 (29,9%) из 134 детей с различными формами ЮА — достоверно чаще при системной форме ювенильного ревматоидного артрита (51,7%) и ювенильного спондилоартрита (48,0%).

Для НПВП-гастропатий характерно несоответствие между скудной клинической картиной и эндоскопическими проявлениями поражений СО желудка и двенадцатиперстной кишки (жалобы со стороны ЖКТ предъявляли 44% детей, в то время как явления гастродуоденита имелись в 91% случаев).

Факторами риска развития заболевания являются: длительный прием НПВП, параллельный прием глюкокортикостероидов, прием метотрексата. Возможными факторами риска являются обсемененность *H. pylori*, мужской пол, подростковый возраст. Использование ИПП или проведение эрадикационной терапии (при наличии инфицированности *H. pylori*) приводит к эпителизации эрозий и язв в 57,6% случаев, даже в условиях продолжающегося лечения неселективным ингибитором ЦОГ-2 (диклофенак).

Перевод пациентов с приема диклофенака на мелоксикам в комплексе с эрадикационной терапией или ИПП достоверно увеличивал частоту эпителизации эрозивно-язвенных повреждений слизистой верхних отделов ЖКТ с 57,6 до 92,8%.

Противовоспалительная терапия ЮА препаратом мелоксикам (в сравнении с диклофенаком) достоверно снижает риск развития клинических проявлений НПВП-гастропатий (болевого синдрома с 42 до 3%, обложенности языка с 98 до 72%, пальпаторной болезненности в эпигастральной области с 54 до 27%).

На основании мониторингирования уровня трансаминаз и данных ультразвуковой диагностики гепатотоксичность выявлена у 13 детей из 181, получавших терапию НПВП (7,2%), что свидетельствует о низкой величине гепатотоксичности на фоне приема НПВП.

Серьезных клинических проявлений поражения печени не было отмечено ни в одном из случаев применения НПВП. Статистической разницы величин гепатотоксичности в изучаемых группах не выявлено ($p > 0,05$). Однако имелась тенденция к повышению активности трансаминаз в группе больных, принимавших в качестве НПВП нимесулид (11,1%), в то время как в группе пациентов, получавших мелоксикам, этот показатель был самым низким (3,7%).

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Е.С. Жолобова**.

Дата защиты: 21.05.2012 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Д. А. Кахраманова — Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с сахарным диабетом 2-го типа: особенности течения и возможности раннего выявления осложнений.

D.A. Kakhramanova — Combination of gastroesophageal reflux disease to 2nd type diabetes mellitus: features of course and potential of early diagnostics of complications

(The theses for MD degree)

Цель исследования — выявление закономерностей взаимного влияния *сахарного диабета* (СД) 2-го типа и *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) при их сочетании и определение клинических признаков, позволяющих осуществлять раннюю диагностику диабетической нейропатии.

В исследование включено 78 больных СД 2-го типа: мужчин было 41 (52,6%), женщин — 37 (47,4%), возраст от 56 до 82 лет. Обследованные были разделены на две группы. Группу 1 составили 34 пациента (средний возраст $74,7 \pm 3,6$ года) с длительностью заболевания до 7 лет; в группу 2 вошли 44 больных (средний возраст $74,3 \pm 2,2$).

с продолжительностью заболевания более 7 лет. Контрольная группа состояла из 40 пациентов без нарушений толерантности к глюкозе — мужчин было 17 (42,5%), женщин — 23 (57,5%), средний возраст $68,6 \pm 3,4$ года.

Больные находились на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ССП). Ряд пациентов в дополнение к этому получали инсулинотерапию, в том числе при резистентности к лечению СПП. Во всех случаях СД был в стадии компенсации. Пациенты, у которых была выявлена сопутствующая ГЭРБ, получали антирефлюксную терапию (омепразол 20 мг 2 раза в сутки в сочетании с домперидоном 10 мг 3 раза в сутки). Кроме того, по потребности использовались антациды (алгелдрат/магния гидроксид).

Следует отметить, что в группе 1 у 4 человек (11,8%) СД был легкой степени тяжести, им назначалась диетотерапия. Большинство пациентов (79,4%) имели среднюю тяжесть заболевания, компенсация достигалась применением СПП группы сульфанилмочевины, однако у 4 из них была диагностирована легкая степень *диабетической нейропатии* (ДНП). Три пациента (8,8%) имели тяжелую форму СД, у этих больных неврологом была выявлена средняя степень тяжести диабетической полинейропатии и они получали инсулинотерапию в дополнение к пероральным СПП.

В группе 2 тяжелая форма СД выявлена в 26 случаях (59,1%). У всех этих пациентов при осмотре неврологом установлена средняя и тяжелая степень диабетической полинейропатии, в том числе 16 (36,7%) пациентов нуждались в инсулинотерапии в дополнение к сахароснижающим лекарственным средствам. У 18 (40,9%) больных была средняя степень тяжести заболевания, у 5 из них выявлена нейропатия. У оставшихся пациентов при обследовании специалистами (неврологом, офтальмологом, кардиологом, терапевтом) осложнений СД не обнаружено. Из представленных данных следует, что частота встречаемости диабетической полинейропатии в группе 2 была почти в 3,5 раза выше, чем в группе 1 ($p < 0,001$).

Клинические методы исследования включали опрос больных (выявление жалоб и анамнеза), комплексное клиническое обследование, в том числе физикальный осмотр терапевтом, наблюдение эндокринолога, консультации невролога, стоматолога и других узких специалистов. Анализировались лабораторные данные (клинический и биохимический анализы крови, гликемия, гликозилированный гемоглобин, общий анализ мочи с определением глюкозы и кетоновых тел). По результатам клинических и лабораторных исследований ставился диагноз СД 2-го типа, определялась тяжесть, длительность заболевания, наличие осложнений и сопутствующей патологии.

В связи с тем что в работе было запланировано изучение вкусовой чувствительности пациентов

к сладкому как одного из возможных ранних маркеров ДНП, выполнялись осмотр и инструментальное обследование полости рта. Всем больным проводилась сиаометрия с определением объема смешанной слюны. С целью выявления патогенной микрофлоры, нередко сопутствующей воспалительным состояниям слизистой оболочки полости рта у больных СД 2-го типа, проводили бактериоскопическое исследование на наличие грибов рода *Candida*.

Для клинического выявления у обследованных пациентов кислотозависимых заболеваний пищеварительной системы в процессе выяснения жалоб и анамнеза задавались вопросы о характерных симптомах: изжоге, отрыжке кислым, регургитации, дисфагии, одинофагии, болях или тяжести в эпигастральной области и т.д. При этом критерием ГЭРБ считалось наличие одного или нескольких из указанных проявлений не менее одного раза в неделю. Полученные данные в дальнейшем сопоставлялись с результатами инструментальных исследований желудочно-кишечного тракта.

При *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) проводилась оценка выраженности рефлюкс-эзофагита по Лос-Анджелесской классификации. Отсутствие эндоскопических изменений при наличии характерной клинической картины и повышенного уровня кислотности в просвете пищевода позволяло доказать наличие *неэрозивной рефлюксной болезни* (НЭРБ).

При выявлении в ходе первичного исследования изменений слизистой оболочки пищевода, требующих проведения антирефлюксной терапии (препаратами из групп ингибиторов протонной помпы и прокинетиков), контрольная ЭГДС осуществлялась через 4 нед от начала лечения с целью оценки появившихся изменений на фоне проводимой терапии. Критериями эффективности лечения служили уменьшение или полное заживление эрозивных или язвенных дефектов пищевода, редукция катарального рефлюкс-эзофагита.

Определение показателя внутрипищеводного pH проводили по методике суточного pH-мониторирования в пищеводе с использованием аппарата «Гастроскан-24» (ГНПП «Исток-Система», Россия).

Исследование вкусовой чувствительности осуществлялось с помощью метода пороговой густотметрии. Определяя чувствительность к сладкому, применяли только растворы сахара в постепенно возрастающих концентрациях: 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 5 и 10%. При отсутствии чувствительности даже к 10% раствору дополнительно использовался раствор сверхпороговой концентрации — 40%. Согласно данным о вкусовых полях, вкусовые растворы комнатной температуры наносили на кончик языка, ответственный за восприятие сладкого. Время между отдельными пробами составляло 2–3 мин. После нанесения