

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

С.Ю. Сереброва — **Сравнительная клиническая фармакология современных ингибиторов протонной помпы.**

S.Yu. Serebrova — **Comparative clinical pharmacology of modern proton pump inhibitors** (The theses for PhD degree)

Цель исследования — выявить анатомо-физиологические и нозологические факторы, влияющие на структурно-функциональное состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) и клинически значимо изменяющие фармакокинетику и фармакодинамику ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Исследовались зарегистрированные в Российской Федерации и наиболее часто применяемые ИПП — омепразол (Омез, капсулы по 20 мг, «Dr. Reddy's Laboratories, Ltd», Индия), лансопризол (Лансофед, капсулы по 30 мг, «Мосхимфармпрепараты», Россия — препарат использовался в исследовании фармакокинетики — и Ланзап, капсулы по 30 мг, «Dr. Reddy's Laboratories, Ltd», Индия), эзомепразол (Нексиум, таблетки, покрытые оболочкой, «ASTRAZENECA», Великобритания), рабепразол (Париет, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, «Eisai Co., Ltd» для «Janssen Pharmaceutica N.V.», Бельгия).

Кроме того, проанализированы 1980 протоколов эндоскопических исследований.

Определение индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка проводилось по модифицированной методике Е.В. Селиной (1988). При проведении желудочной рН-метрии использовались телерадио-рН-метр «Телефункен» (Германия) и радиокапсулы «Heidelberg» (Швеция).

Влияние препаратов различных фармакологических групп на желудочную кислотопродукцию оценивалось по следующей методике. До приема исследуемого препарата измерялся *исходный уровень рН* — $pH_{исх.}$. При гиперацидности или нормацидности проводился стандартный содовый тест (с 0,25 г пищевой соды, растворенной в 30 мл воды), измерялись резервы кислотопродукции (время возвращения рН к $pH_{исх.}$, «время содового теста» — t) и *максимальный рН* — pH_{max} , регистрируемый во время теста. Больной принимал исследуемый препарат, уровни рН регистрировались в течение T_{max} : время достижения C_{max} (по справочным материалам) + 1 ч. Если динамика рН превышала 1 (единицу), действие препарата на кислотопродукцию считалось доказанным. Если

динамика рН не превышала 1 (единицу), вновь проводился содовый тест с регистрацией pH_{max} и t . По результатам теста до и после приема препарата рассчитывалась средняя скорость ($\langle v \rangle$) восстановления исходной концентрации протонов после их нейтрализации пищевой содой:

$\langle v \rangle = ([H^+] - [H^+]_{min})/t = (10^{-pH} - 10^{-pH_{max}})/t$, где рН и $[H^+]$ — значения рН и концентрации протонов до применения содового теста; pH_{max} и $[H^+]_{min}$ — наибольшее регистрируемое значение рН и наименьшая расчетная концентрация протонов при выполнении содового теста.

Во время содового теста наблюдаются значительные подъемы рН, т. е. концентрация протонов снижается на несколько порядков и $[H^+]_{min}$ почти не влияет на значение $([H^+] - [H^+]_{min})$. При сравнении $\langle v_1 \rangle$ и $\langle v_2 \rangle$ (средней скорости восстановления исходной концентрации ионов водорода при выполнении содового теста до и после приема исследуемого препарата) $\langle v_1 \rangle / \langle v_2 \rangle = t_2 \times ([H^+]_1 - [H^+]_{min1}) / t_1 \times ([H^+]_2 - [H^+]_{min2}) \approx t_2 \times [H^+]_1 / t_1 \times [H^+]_2$, где $[H^+]_1$ и $[H^+]_2$ — значения концентрации протонов соответственно до и после приема исследуемого препарата; t_1 и t_2 — время содового теста. Таким образом, частное $\langle v_1 \rangle / \langle v_2 \rangle$ зависит в основном от концентраций протонов и времени содового теста до и после применения препаратов. Изменение рН на 0,3 и меньше свидетельствует не более чем о двукратном изменении концентрации протонов. Однако такая динамика может быть вызвана случайными факторами (перемещением содержимого выше- или нижележащих отделов желудка). Поэтому при $\Delta pH \leq 3$ влияние исследуемого препарата определялось по динамике времени содового теста.

Для оценки действия препаратов на кислотопродукцию площадь под кривой содового теста не использовалась, так как рН не демонстрирует линейной динамики концентрации протонов, а является степенью знаменателя в дроби $1/10^{pH}$.

Оценка амплитуды колебаний рН в пищеварительном тракте проводилась при 3-часовой телерадио-рН-метрии с незафиксированной радиокапсулой, которую после калибровки заключали в желатиновую капсулу. Это позволяло определить

время начала контакта содержимого с кислой средой желудка. Антенну прибора фиксировали в эпигастральной области. Пациент проглатывал капсулу, запивая ее 30 мл воды. Измерялось время от момента приема капсулы до появления сигнала (значения pH) и далее каждые 5 мин. При спонтанных колебаниях pH регистрировались максимальное и следующее за ним минимальное его значения.

Проводились быстрый уреазный тест (ХЕЛПИЛ® тест, ООО «АМА», Россия), эндоскопическая pH-метрия (АГМ-03, НПП «Исток-Система», Россия) со стандартными точками по В.Н. Сотникову (2005) и В.И. Садовникову (1998), хромоэндоскопия с 0,3% раствором конго красного. Применялись классификации рефлюкс-эзофагита Савари–Миллера, Лос-Анджелесская (в том числе в модификации Kiesslich и Nakamura, G. Tytgat).

Для оценки качества жизни использовались 10-балльная визуально-аналоговая шкала, а также рекомендованные Межнациональным центром исследования качества жизни (Санкт-Петербург) русскоязычные версии опросников GSRs, SF-36, опросник контроля бронхиальной астмы АСQ.

Для исследования кинетики растворения омепразола (6 капсул) и эзомепразола (6 таблеток) в средах с pH=3 и pH=4 использовался тестер проверки растворимости DT600 («Erweka», Германия). Количественное определение препаратов в растворе проводилось методом *высокоэффективной жидкостной хроматографии* (ВЭЖХ) с УФ-детектированием.

Концентрацию серотонина исследовали методом ИФА. Концентрацию омепразола, лансопразола, эзомепразола и рабепразола в плазме крови определяли методом ВЭЖХ с УФ-спектрофотометрическим детектированием.

Назначаемые по клиническим показаниям пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем пропранолол и эуфиллин, по результатам исследования, стимулируют, а атенолол и сальбутамол блокируют желудочную кислотопродукцию.

Обусловленные дуоденогастральным рефлюксом высокоамплитудные колебания pH в желудке, наблюдающиеся у большинства больных с обострением язвенной болезни (ЯБ) ДПК, могут приводить к раннему частичному высвобождению ИПП из кишечнорастворимых оболочек с последующей их деградацией в кислой среде и снижением биодоступности.

У пациентов с неполной ремиссией ЯБ ДПК наблюдается снижение биодоступности ИПП, менее выраженное у эзомепразола и рабепразола, что в различной степени уменьшает продолжительность блокады желудочной кислотопродукции в первый день применения этих препаратов.

У здоровых добровольцев на фоне применения гранисетрона повышается биодоступность оме-

празола, в то время как у пациентов с неполной ремиссией ЯБ ДПК, ассоциированной с высокими концентрациями плазменного серотонина, на фоне применения гранисетрона биодоступность и продолжительность антисекреторного эффекта омепразола уменьшаются.

Сохранение синдрома ацидоза после дистальной резекции желудка или ваготомии, выполняемых по поводу ЯБ, имеет разный механизм, определяемый различиями индивидуального типа рецепции обкладочных клеток. Универсальными препаратами для снижения образования соляной кислоты у данных категорий больных являются ИПП.

Омепразол, лансопразол, эзомепразол и рабепразол более эффективно, чем фамотидин, повышают pH в пищеводе, желудке и ДПК у больных с рефлюкс-эзофагитом и дуоденальными язвами. При этом омепразол и лансопразол оказывают достоверно менее выраженное влияние на pH в пищеводе по сравнению с эзомепразолом и рабепразолом.

Эзомепразол и рабепразол обладают более высокой по сравнению с омепразолом и лансопразолом клинической эффективностью при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. При ЯБ ДПК скорость заживления язв одинакова на фоне применения омепразола, лансопразола, эзомепразола и рабепразола и превышает скорость заживления при применении фамотидина.

Омепразол, лансопразол, эзомепразол и рабепразол в равной мере повышают качество жизни больных с обострением ЯБ ДПК. Назначаемые «по требованию» при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни омепразол и эзомепразол оказывают более выраженное влияние на качество жизни, чем рабепразол.

У больных бронхиальной астмой, сопровождающейся симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, применение рабепразола в стандартной суточной дозе 20 мг приводит к уменьшению или исчезновению симптомов рефлюкса, достоверному повышению пиковой скорости выдоха, уменьшению потребности в ингаляциях бронхолитиков, повышению уровня контроля за течением бронхиальной астмы и качества жизни.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».

Научные консультанты: заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Г. Кукес**, доктор медицинских наук, профессор **А.К. Стародубцев**.

Дата защиты: 29.09.2009 на заседании диссертационного совета Д 208.040.13 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».

А.О. Бугверов — Апоптоз гепатоцитов и лейкоцитов периферической крови при хронических гепатитах В и С.**A.O. Bueverov — Apoptosis of hepatocytes and peripheral blood leukocytes at chronic hepatitis B and C (The theses for PhD degree)**

Цель работы — изучение роли апоптоза гепатоцитов и лейкоцитов периферической крови в патогенезе *хронических гепатитов* (ХГ) В и С.

Всего обследовано 170 человек, из них 150 с диагнозом хронического гепатита (20 человек составили контрольную группу). В основную группу включено 130 больных ХГ В и С (86 мужчин и 44 женщины) в возрасте от 17 до 68 лет, средний возраст 35 лет. ХГ В диагностирован у 24 человек, ХГ С — у 106. У 25 пациентов установлена смешанная (HCV + алкоголь) этиология гепатита (хронический вирусно-алкогольный гепатит). Диагноз устанавливался на основании эпидемиологических, анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных. У 12 пациентов (7 с ХГ В, 5 с ХГ С) имелись лабораторные, инструментальные и гистологические признаки компенсированного цирроза печени (класс А по Чайлду–Пью). Кроме того, в исследованную группу вошли 20 больных с САП (*синдром аутоиммунного перекреста*: аутоиммунный гепатит + первичный билиарный цирроз). Средний возраст больных в этой группе составил 47 лет (27–74 года), среди них были двое мужчин и 18 женщин. Лабораторные, инструментальные и гистологические признаки компенсированного цирроза присутствовали у 3 пациентов.

По результатам исследования, апоптоз при хронических гепатитах В и С служит основным механизмом гибели как гепатоцитов, так и клеток лимфогистиоцитарного инфильтрата, при этом доля клеток в состоянии апоптоза у больных ХГ С достоверно больше, чем у больных ХГ В.

Гепатоциты больных ХГ В и ХГ С, как и гепатоциты лиц контрольной группы, экспрессируют белок Fas либо в цитоплазме (диффузно или в виде гранул), либо на клеточной мембране. Количественных различий в уровне экспрессии белка Fas в гепатоцитах при ХГ В, ХГ С и в группе контроля не обнаружено.

В норме гепатоциты практически не экспрессируют FasL, однако его экспрессия наблюдается при ХГ В ($0,8 \pm 0,1$) и ХГ С ($0,9 \pm 0,2$). Индуцируемая вирусами экспрессия FasL приводит к появлению гепатоцитов с цитотоксическим фенотипом и служит одним из механизмов элиминации цитотоксических лимфоцитов инфицированными вирусом гепатоцитами.

Обнаружено, что уровень апоптоза гепатоцитов при ХГ В и С прямо пропорционален степени экспрессии FasL клетками лимфогистиоцитарного инфильтрата в печени ($r=0,5$, $p=0,04$) и обратно

пропорционален уровню экспрессии FasL гепатоцитами ($r=-0,5$, $p=0,01$), что указывает на взаимодействие Fas — FasL как на ведущий механизм патогенеза хронических вирусных гепатитов.

Уровень апоптоза мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови больных ХГ В и ХГ С достоверно превышает таковой у здоровых лиц: $7,7 \pm 1,3$ и $1,2 \pm 0,2$; $15,3 \pm 1,8$ и $9,2 \pm 1,6$ соответственно ($p < 0,05$). Достоверных различий между интенсивностью апоптоза при ХГ В и ХГ С не выявлено.

В периферической крови больных ХГ В и ХГ С присутствуют не только лейкоциты в состоянии апоптоза, но и коммитированные к нему клетки, что проявляется усилением апоптоза мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов после 24-часовой инкубации в культуральной среде.

У больных ХГ С достоверно повышены сывороточные концентрации ИФН- γ и TNF- α . Выявлена прямая корреляционная связь уровня апоптоза мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови больных ХГ С и сывороточной концентрации TNF- α ($r=0,9$, $p=0,0001$; $r=0,7$, $p=0,004$ соответственно).

Статистически значимые различия между уровнем апоптоза лейкоцитов периферической крови у больных ХГ В и С и пациентов с САП отсутствуют, что свидетельствует о роли апоптоза в качестве унифицированного механизма повреждения клеток.

Усиление апоптоза мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных ХГ С через 2 нед комбинированной противовирусной терапии ИФН- α и рибавирином служит ранним признаком элиминации вируса (корреляция с уменьшением вирусемии $r=0,58$; $p=0,045$).

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные консультанты: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Т.Ивашкин**; доктор биологических наук, профессор **Н.Н.Белушкина**.

Дата защиты: 21.12.2009 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».