

Буянова Марина Вадимовна

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АСПИРИНДУЦИРОВАННЫХ
ГАСТРОДУОДЕНОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ
КОРРЕКЦИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2020

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Боровкова Наталья Юрьевна – доктор медицинский наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Симоненко Владимир Борисович – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (г. Москва).

Тарасова Лариса Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», заместитель главного врача по терапевтической помощи БУ «Сургутская окружная клиническая больница».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «17» февраля 2021 г. в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.190.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. и на сайте организации – <https://kazan-gmu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин гибели населения Российской Федерации. В свою очередь многочисленные исследования подтвердили достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности при использовании ацетилсалициловой кислоты (АСК) у таких больных (С.А. Бойцов и др., 2017; Ю.А. Карпов и др., 2018). Поэтому, согласно клиническим рекомендациям, всем больным с ИБС показано лечение кардиопротективными дозами АСК при отсутствии противопоказаний (НОА, 2013; ЕОК, 2013, 2019). Вместе с тем при ее длительном приеме нередко развиваются эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (В.И. Симаненков и др., 2016; И.В. Маев и др., 2017; Т. Kawai et al, 2010).

В целом проблема побочных действий нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на слизистую оболочку ЖКТ активно изучается. В их числе АСК. Основным механизмом развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ считается снижение выработки защитных простагландинов в слизистой оболочке желудка и кишечника (А.Э. Левых и др., 2015; И.Г. Пахомова и др., 2017). При этом обсуждаются и другие аспекты. Так, например, имеется ряд экспериментальных работ о вкладе активации провоспалительных цитокинов в патогенез повреждений слизистой оболочки ЖКТ (Д.С. Акбиева, 2017; Л.В. Матвеева и др., 2014). Клиническая сторона этого направления до сих пор практически не изучена.

Существующие способы защиты ЖКТ от воздействия АСК и других НПВП на сегодняшний день не находят своей абсолютной эффективности. Основным классом препаратов для профилактики и лечения НПВП-индуцированных гастроэнтеропатий считаются ингибиторы протонной помпы (ИПП). В то же время известно, что ИПП могут защищать лишь верхние отделы ЖКТ, не предупреждая энтеропатии (А. А. Свистунов и др., 2018; А. G. Clooney et al, 2016). Поэтому оправдан поиск дополнительных путей защиты ЖКТ при длительной терапии АСК.

Перспективным направлением может быть изучение действия ребамипида, повышающего содержание простагландина E₂ (ПГЕ₂) в слизистой оболочке ЖКТ.

В этом направлении изучалась патология, преимущественно ассоциированная с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Не исследовалось действие ребамипида при аспирииндуцированных поражениях ЖКТ у больных ИБС.

Всё вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день НПВП широко используются в клинической практике. Это актуализировало проблему возникновения побочных действий вследствие их приема (A. Lanas et. al., 2005). В данном направлении проводились исследования, которые в подавляющем большинстве, касались изучения негативного действия этой группы препаратов на ЖКТ у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата с хроническим болевым синдромом (Е.В. Балукова, 2017; М.В. Евсеева, 2013). Проводились попытки изучения различных доз АСК на здоровых добровольцах (А. Е. Каратеев и др., 2015).

Так как проблема неблагоприятных эффектов при длительном приеме АСК у больных с ИБС по-прежнему довольно актуальна, исследования в этом направлении продолжают.

Приходится признать, что до настоящего времени до конца не определены патогенетические механизмы и способы эффективной коррекции повреждения ЖКТ при широком применении кардиопротективных доз АСК, особенно среди больных со стабильной ИБС.

Перспективным направлением является изучение патогенетических механизмов развития аспирииндуцированных гастродуоденопатий (АИГДП). При этом, экспериментальные данные актуализировали важность изучения роли провоспалительных цитокинов. Все это представляет интерес для клинической практики и поиска терапевтических подходов коррекции АИГДП.

Цель исследования:

исследовать роль провоспалительных цитокинов и системного ПГЕ2 в развитии аспирииндуцированных гастродуоденопатий у больных стабильной ИБС и наметить пути комплексной терапевтической коррекции.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и структуру гастродуоденопатий у больных стабильной ИБС при приеме различных лекарственных форм АСК.
2. Изучить показатели ПГЕ2, интерлейкина-1 β (Ил-1 β), интерлейкина-6 (Ил-6), а также, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) у больных стабильной ИБС при длительном приеме АСК.
3. Проанализировать роль провоспалительных цитокинов и уровня системного ПГЕ2 в развитии аспирииндуцированных гастродуоденопатий.
4. Оценить эффективность ребамипида в комплексной терапии аспирииндуцированных гастродуоденопатий у больных со стабильной ИБС.

Научная новизна результатов исследования

У больных со стабильной ИБС впервые проведена оценка цитокинового профиля по показателям Ил-1 β , Ил-6, ФНО- α при гастродуоденопатиях в следствие длительного приема АСК. Найдено, что в развитии повреждения слизистой оболочки желудка и ДПК аспирином, происходит их активация при снижении системного уровня ПГЕ2.

У больных со стабильной ИБС впервые изучена клиническая эффективность применения стимулятора выработки эндогенных простагландинов - ребамипида в комплексной терапии с ИПП для лечения АИГДП. Показано его положительное действие при добавлении к ИПП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты настоящей работы свидетельствуют, что у пациентов со стабильной ИБС на фоне длительной терапии АСК нередко развиваются эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ. Такие поражения протекают в основном бессимптомно.

Полученные данные определяют целесообразность периодического обследования пациентов со стабильной ИБС, находящихся на длительной терапии АСК, для своевременного выявления у них эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

Исследование продемонстрировало, что в формировании АИГДП у больных со стабильной ИБС важную роль играет, наряду со снижением системного ПГЕ2, активация провоспалительных цитокинов.

В терапии АИГДП у пациентов со стабильной ИБС, кроме ИПП, следует признать оптимальным применение препарата стимулятора выработки эндогенных простагландинов - ребамипида.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных стабильной ИБС при длительном приеме АСК в 14% случаев развивается аспирииндуцированное поражение желудка и ДПК. Наиболее часто это эрозии желудка (43%), нередко там же язвенный процесс (21%). Несколько реже выявляются геморрагическая гастропатия (14%) и эрозии ДПК (8%). Частота и структура поражения не зависят от формы используемой АСК. У 65% больных эрозивно-язвенный процесс протекает бессимптомно.
2. В развитие аспирииндуцированных гастродуоденопатий у больных со стабильной ИБС вносит вклад активация провоспалительных цитокинов (Ил-1 β , Ил-6, ФНО- α) и снижение системного ПГЕ2.
3. Для патогенетического лечения аспирииндуцированных гастродуоденопатий у больных со стабильной ИБС обоснованным является включение ребамипида в комплексную терапию с ИПП.

Степень достоверности полученных результатов

Работа выполнена на достаточном объеме материала. Достоверность полученных научных результатов обусловлена применением современных лабораторных и инструментальных методов исследований и медицинской статистической обработки полученных данных.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации были представлены на V съезде терапевтов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2019), III терапевтическом

форуме «Мультидисциплинарный больной» III Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 2019), IV научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической терапии» (Нижний Новгород, 2019), 8-ой Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2019), XIV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2019), V и VI всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Нижний Новгород, 2019, 2020), IV Всероссийской научно-практической конференции российского кардиологического общества «Нижегородская зима» Кардиологическом форуме: достижения и перспективы (Нижний Новгород, 2020).

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертационного исследования используются при проведении практических занятий у студентов пятых и sixth курсов лечебного факультета на кафедре госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную и диагностическую работу ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» города Нижнего Новгорода.

Личное участие автора

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора на всех этапах проведенного исследования. Личное участие автора заключалось в анализе обзора литературы, разработке идеи, постановке цели и задач, выборе методов исследования, клиническом обследовании пациентов с последующей интерпретацией полученных данных, их статистической обработкой. Все мероприятия по анализу и оценке результатов, формулировке выводов и рекомендаций осуществлялись лично диссертантом. Автором самостоятельно подготовлены и представлены результаты исследования в печатных материалах, постерных и устных докладах.

Публикации по теме диссертации

По теме проведенных исследований опубликовано 18 научных работ, из них 4 статьи – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста. Она оформлена в традиционном стиле и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы результатов работы, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, библиографический список, список иллюстративного материала. Работа включает в себя 16 таблиц, иллюстрирована 29 рисунками. Список литературы включает 203 источника, из них 84 отечественных и 119 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Настоящее исследование проводилось на клинической базе кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России в кардиологическом отделении ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» в период с 2017 по 2019 год.

Работа была одобрена Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №10 от 25.12.2017 года).

Согласно поставленным цели и задачам обследовано 437 пациентов со стабильной ИБС, длительно (не менее 12 месяцев), получающих АСК.

Для выполнения работы проводили отбор больных согласно критериям включения: наличие хронической ИБС, подтвержденной клинико-инструментальными методами, терапия АСК не менее 12 месяцев, а также получение информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были отказ от участия в исследовании, наличие инфекции *H. pylori*, наличие факта курения, терапия глюкокортикостероидами, двойная антиагрегантная терапия, терапия антикоагулянтами, НПВП, терапия цитостатиками. Исключались пациенты, больные сахарным диабетом, острым нарушением мозгового кровообращения, пациенты с тяжелым ожирением, тяжелой хронической сердечной недостаточностью, с аутоиммунными заболеваниями, больные хронической болезнью почек (ХБП) начиная со стадии С3б, а также, пациенты, имеющие анамнез язвенной болезни желудка и ДПК.

В ходе проведенного исследования из 437 пациентов со стабильной ИБС были отобраны пациенты с выявленными эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК. Их оказалось 119 человек – 27,2%. При этом у 56 пациентов (13,2%) со стабильной ИБС и эрозивно-язвенными процессами слизистой оболочки ЖКТ, определялась инфекция *H. pylori*. У 63 человек (14%), она отсутствовала. Последние в дальнейшем рассматривались как основная группа (рисунок 1). (Критерии верификации АИГДП подробно представлены ниже).

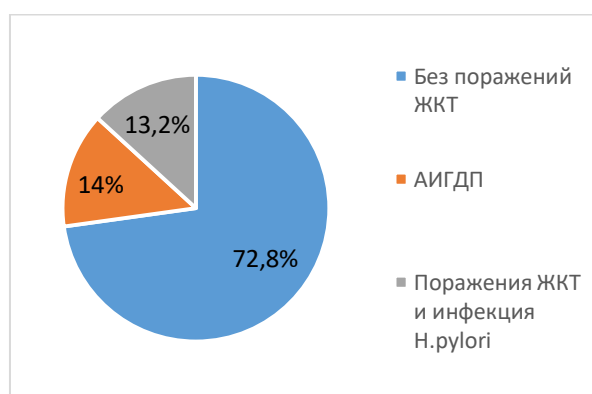


Рисунок 1 – Частота выявления эрозивно-язвенных поражений ЖКТ у больных со стабильной ИБС, получающих АСК, % (n=437)

Среди пациентов с хронической ИБС и АИГДП, стабильную стенокардию напряжения имели 30 больных (47%), микроваскулярная стенокардия была выявлена у 17 человек (28%), постинфарктный кардиосклероз определялся в 25% случаев - 16 больных. У пациентов, которые имели стабильную стенокардию напряжения, определялись следующие ее клинико-функциональные классы (КФК). У 5 (17%) больных был I КФК, у 15 (50%) человек определялся II КФК. В 20% случаев (6 чел) определялся III КФК, у 4 (13%) пациентов был диагностирован IV КФК.

В основной группе пациентов было 40 (63%) лиц мужского пола и 23 (37%) - женского. Возраст больных составил 61,2 [54,3; 67,2] лет. Продолжительность хронической ИБС от постановки диагноза до момента наблюдения оказалась 5,3 [3,6; 8,2] лет.

В качестве группы контроля были взяты 25 пациентов со стабильной ИБС без признаков АИГДП, сопоставимых с основной группой по гендерному и возрастному составу (таблица 1).

Таблица 1 - Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной группы, (Me [Q25; Q75])

Показатель	Пациенты со стабильной ИБС и АИГДП (n=63)	Пациенты со стабильной ИБС без признаков АИГДП (n=25)	p
Возраст, лет	61,2 [54,3; 67,2]	60,6 [53,2; 68,0]	ns
ИМТ, кг/м ² .	29,5 [26,1; 33,3]	30,1 [27,0; 33,7]	ns
Длительность СИБС, годы	5,3 [3,6; 8,2]	5,9 [4,0; 7,9]	ns
Длительность приема АСК, годы	5,3 [3,3; 8,1]	5,6 [3,9; 7,5]	ns

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; АИГДП – аспиририндуцированные гастроуденопатии; ИМТ – индекс массы тела; АСК – ацетилсалициловая кислота; ns- нет статистически значимых различий.

Методы исследования

Выполнялось общеклиническое обследование, которое включало общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

Диагноз стабильной ИБС подтверждался с помощью инструментальных методов, включая электрокардиографию, эхокардиографию, холтеровское мониторирование, стресс-ЭКГ, селективную коронарографию.

Слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) оценивали с помощью фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФГДС). Всем пациентам с эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК проводили быстрый уреазный тест и анализ кала иммунофлуоресцентным методом для исключения инфекции *H. pylori*. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки при отрицательных тестах на *H. pylori* расценивали как АИГДП.

В соответствии с целью и задачами исследования пациентам основной группы определяли уровни провоспалительных цитокинов (Ил-1 β , Ил-6 и ФНО- α) с помощью лабораторных наборов фирмы «Вектор БЕСТ» и ПГЕ2 с использованием наборов фирмы RiD systems, Inc, США иммуноферментным методом.

На момент исследования все пациенты основной группы и группы контроля получали лечение хронической ИБС (НОА, 2013; ЕОК, 2013, 2019). Пациентам со стабильной ИБС и АИГДП АСК заменяли на клопидогрел в суточной дозе 75 мг и назначали пантопразол в суточной дозе – 40 мг (НОА, 2013; АРР, 2015; РГА, 2015).

Далее больные с АИГДП были разделены на две группы. В одной группе (n=31) для лечения АИГДП использовали только пантопразол 40 мг в сутки. Во второй (n=32), к пантопразолу добавляли стимулятор выработки эндогенных простагландинов – ребамипид (производство «PRO.MED.CS Praha a.s.») в дозе 100 мг 3 раза в день. Лечение и наблюдение происходило в течение двух месяцев. По истечению этого времени были проведены повторные исследования: ФГДС, определение уровней провоспалительных цитокинов и ПГЕ2 (рисунок 2).

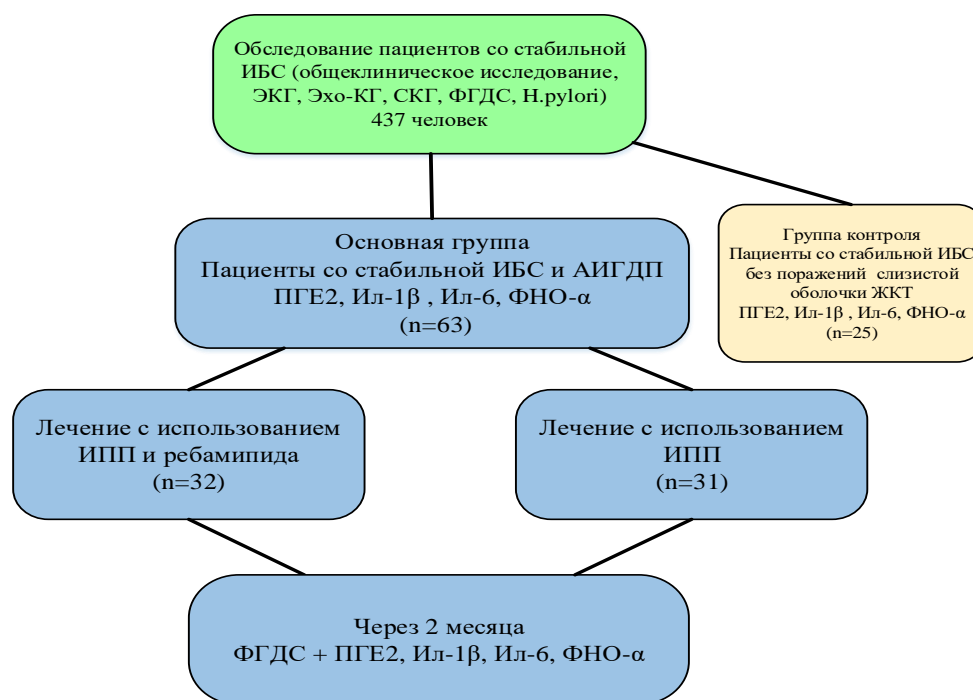


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Использовалась описательная статистика. Характер распределения величин оценивался при помощи критериев Колмогорова–Смирнова. Описание признаков представлено в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me – медиана, Q_{25} и Q_{75} – первый (25%) и третий (75%) квартили, соответственно. Для обработки данных использовали знаковый ранговый тест Вилкоксона для двух зависимых групп и критерий Манна–Уитни для двух независимых групп. Для проверки статистической значимости взаимосвязи лабораторных показателей с наличием АИГДП у пациентов со стабильной ИБС был выполнен расчет сопряженности Пирсона (χ^2). Также с целью оценки зависимости лабораторных показателей и АИГДП был проведен дискриминантный анализ. Во всех видах анализа проверялись двусторонние гипотезы: нулевые гипотезы отклонялись, а различия между изучаемыми параметрами признавались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Структура АИГДП представилась следующим образом. Чаще всего выявлялся эрозивный процесс тела и антрума желудка (43%). Нередко встречался язвенный процесс (в 21% случаев), эрозии желудка и ДПК одновременно и геморрагическая гастропатия встречались в 14% случаев. Реже всего выявлялись эрозии ДПК (8%) (рисунок 3).

Исходно пациенты со стабильной ИБС и АИГДП получали разные формы АСК в равном соотношении (буферную форму АСК получали 52% больных, кишечнорастворимую – 48%). Важно отметить, что у большинства больных (65%) не было жалоб со стороны ЖКТ.

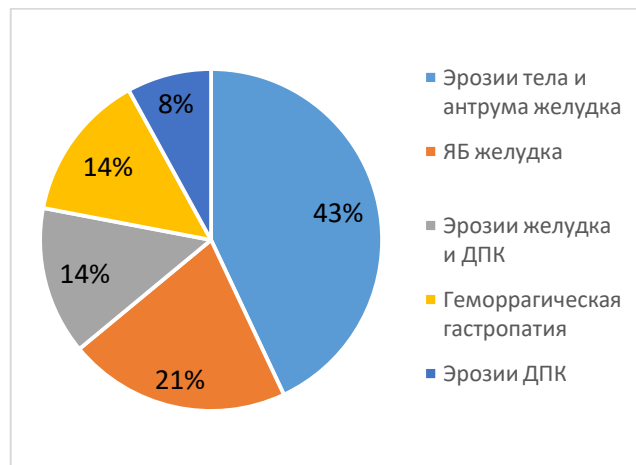


Рисунок 3 – Структура АИГДП у пациентов со стабильной ИБС, % (n=63)

Примечание: ЯБ - язвенная болезнь; ДПК - двенадцатиперстная кишка; АИГДП - аспирииндуцированные гастродуоденопатии; ИБС - ишемическая болезнь сердца.

У пациентов основной группы уровни провоспалительных цитокинов (Ил-1 β , Ил-6, ФНО- α) оказались достоверно выше, чем у лиц контроля. А уровень ПГЕ2 был достоверно ниже (таблица 2).

Для того, чтобы оценить взаимосвязь наличия эрозивно-язвенных поражений ЖКТ с изменениями исследуемых лабораторных показателей, был проведен расчет сопряженности между показателями провоспалительных цитокинов, ПГЕ2 и изменениями слизистой оболочки желудка и ДПК (таблица 3).

Таблица 2 - Сравнение показателей провоспалительных цитокинов и ПГЕ2 у пациентов со стабильной ИБС с АИГДП и пациентов группы контроля, (Ме [Q25; Q75])

Показатели провоспалительных цитокинов	Группа контроля (n=25)	Группа больных со стабильной ИБС с АИГДП (n=63)	p
ИЛ-1 β , пг/мл	4,2 [2,8; 5,0]	9,6 [6,1; 13,4]	p=0,016
Ил-6, пг/мл	1,5 [0,9; 2,4]	8,7 [4,5; 12,3]	p=0,002
ФНО- α , пг/мл	2,5 [2,2; 3,6]	9,5 [6,0; 15,6]	p=0,002
ПГЕ2, пг/мл	434,3 [409,4; 466,3]	198,6 [131,6; 211,6]	p=0,006

Примечание: ПГЕ2 – простагландин E2, Ил-1 β - интерлейкин-1 β , Ил-6 – интерлейкин-6, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа.

Таблица 3 - Взаимосвязь показателей провоспалительных цитокинов и ПГЕ2 с наличием АИГДП у пациентов со стабильной ИБС (расчет сопряженности χ^2 Пирсона)

Лабораторные показатели	АИГДП	
	χ^2	p
Ил-1 β , пг/мл	83,0	p=0,014
Ил-6, пг/мл	73,0	p=0,035
ФНО- α , пг/мл	70,7	p=0,024
ПГЕ2, пг/мл	86,0	p=0,0097

Примечание: ПГЕ2 – простагландин E2, Ил-1 β - интерлейкин-1 β , Ил-6 – интерлейкин-6, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа.

Получено, что эрозивно-язвенные поражения ЖКТ у больных с АИГДП имели связь с повышением цитокинов и снижением ПГЕ2.

С целью оценки зависимости данных лабораторных показателей и АИГДП следующим этапом был выполнен дискриминантный анализ. Было установлено,

что исследуемые лабораторные показатели являлись отличительными признаками больных основной группы и группы контроля. Соответственно был выполнен анализ групповых медиан с использованием Лямбды Уилкса (таблица 4).

Таблица 4 - Значимость различий медиан основной группы пациентов и группы контроля (критерии равенства групповых медиан с использованием дискриминантного анализа)

Лабораторные показатели	λ Уилкса	p
ИЛ-1 β пг/мл	0,55	0,001
ИЛ-6 пг/мл	0,66	0,02
ФНО- α пг/мл	0,46	0,043
ПГЕ2 пг/мл	0,30	0,004

Примечание: ПГЕ2 – простагландин E2, Ил-1 β - интерлейкин-1 β , Ил-6 – интерлейкин-6, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа.

Из таблицы 4 видно, что различия медиан лабораторных показателей между основной группой пациентов и группой контроля являются значимыми. Это еще раз подтверждало наличие четкой взаимосвязи повышения провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и снижения системного ПГЕ2 с развитием аспирииндуцированных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК.

Через 2 месяца терапии при использовании пантопразола, у восьми пациентов из 31 оставались признаки эрозивно-язвенного процесса слизистой оболочки желудка и ДПК. Чаще всего это были язвенные дефекты и эрозии ДПК. При лечении пантопразолом в комплексе со стимулятором выработки эндогенных простагландинов - ребамипидом, через два месяца определялась слизистая оболочка без патологических изменений у всех леченных (таблица 5).

Показатели провоспалительных цитокинов и ПГЕ2 в результате лечения ИПП, имели тенденцию к нормализации, но недостоверно. При добавлении к терапии пантопразолом ребамипида, показатели Ил-1 β , Ил-6 и ФНО- α снижались, а ПГЕ2 повышался. При этом динамика была статистически значимой (таблица 6).

Таблица 5 - Динамика АИГДП у больных со стабильной ИБС по данным ФГДС, в результате лечения, n=63

Нозологическая форма АИГДП	Группа пациентов получающих только ИПП, n=31		Группа пациентов, получающих ИПП и ребамипид, n=32	
	До лечения	В результате лечения	До лечения	В результате лечения
Эрозии тела и антрума желудка	12	1	15	0
Язвенная болезнь желудка	8	3	5	0
Эрозии желудка и ДПК	4	3	5	0
Геморрагическая гастропатия	5	0	4	0
Эрозии ДПК	2	1	3	0

Таблица 6 - Динамика уровней провоспалительных цитокинов и ПГЕ2 до и в результате лечения в группах сравнения у пациентов со стабильной ИБС и АИГДП, n=63, пг/мл (Me [Q25; Q75])

Группы пациентов	Группа пациентов, получающих терапию ИПП+ребамипид (n=32)			Группа пациентов, получающих терапию только ИПП (n=31)		
	Исходно	В результате лечения	p	Исходно	В результате лечения	p
Ил-1 β , пг/мл	7,2 [4,4; 11,1]	2,3 [1,5; 3,3]	p=0,001	11,4 [8,6; 13,4]	10,7 [7,8; 12,3]	p=0,3
Ил-6, пг/мл	8,3 [5,25; 12,05]	2,5 [2,1; 3,9]	p=0,004	9,7 [4,5; 12,3]	8,9 [3,4; 11,4]	p=0,058
ФНО- α , пг/мл	8,6 [5,5; 17,3]	3,2 [2,0; 4,5]	p=0,002	10,4 [6,0; 15,6]	11,4 [9,8; 12,0]	p=0,065
ПГЕ2, пг/мл	190,1 [117,2; 212,6]	421,8 [374,2; 434,8]	p=0,045	204,5 [150,7; 211,5]	235,9 [209,7; 276,5]	p=0,2

Примечание: ИПП – ингибиторы протонной помпы, Ил-1 β – интерлейкин-1 β , Ил-6 – интерлейкин-6, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ПГЕ2 – простагландин E2.

ВЫВОДЫ

1. Частота аспирииндуцированных поражений ЖКТ у больных со стабильной ИБС регистрируется до 14% случаев. Они редко сопровождаются жалобами и не зависят от формы принимаемой АСК. Среди них чаще встречаются эрозии (43%) и язвы (21%) желудка. В большинстве случаев эрозивно-язвенный процесс носит тяжелый характер (4-5 степень по шкале Lanza F.L.).
2. При аспирииндуцированных гастродуоденопатиях у больных со стабильной ИБС отмечается значимое снижение уровня системного ПГЕ2 ($p=0,006$). Вместе с тем, имеет место существенное повышение показателей цитокинового профиля (Ил-1 β , $p=0,016$; Ил-6, $p=0,02$; ФНО- α , $p=0,02$).
3. Развитие эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, у больных стабильной ИБС при длительном приеме АСК, тесно связано не только со снижением системного ПГЕ2 ($\chi^2=86,6$, $p=0,0097$; $\lambda=0,3$, $p=0,004$), но и с активацией провоспалительных цитокинов: Ил-1 β ($\chi^2=83,0$, $p=0,014$; $\lambda=0,55$, $p=0,001$), Ил-6 ($\chi^2=73,0$, $p=0,035$; $\lambda=0,66$, $p=0,02$), ФНО- α ($\chi^2=70,7$, $p=0,024$; $\lambda=0,46$, $p=0,043$).
4. Терапия ребамипидом в комплексе с ИПП является эффективной при лечении аспирииндуцированных гастродуоденопатий у больных со стабильной ИБС. Это подтверждается не только клинико-инструментальной картиной, но и улучшением лабораторных показателей: цитокинового профиля и уровня ПГЕ2.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С учетом риска развития эрозивно-язвенного процесса ЖКТ у больных со стабильной ИБС при длительном приеме АСК, его нередко тяжелого характера и отсутствия симптоматики, требуется периодическое проведение ФГДС. Это целесообразно делать не реже одного раза в год или при развитии клинической картины: диспепсические явления, боль в эпигастрии, анемия и др.

Исследование показателей провоспалительных цитокинов (Ил-1 β , Ил-6, ФНО- α) и системного ПГЕ2 могут дополнить клиническую картину вероятного

развития АИГДП у больных со стабильной ИБС, особенно в случаях, когда затруднено проведение ФГДС.

У больных со стабильной ИБС в терапию АИГДП, кроме ИПП, следует включать ребамипид.

У больных со стабильной ИБС для контроля эффективности лечения АИГДП, кроме результатов ФГДС, критерием положительного эффекта может быть исследование уровней Ил-1 β , Ил-6, ФНО- α и системного ПГЕ2.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Для более подробного изучения частоты и структуры АИГДП у пациентов со стабильной ИБС необходимо дальнейшее изучение данной патологии с применением различных инструментальных методов, например, таких как видеокапсульная эндоскопия.

Значительный интерес представляет дальнейшее изучение патогенетических механизмов формирования аспириноиндуцированных поражений слизистой оболочки ЖКТ.

Необходим дальнейший активный поиск путей профилактики и лечения АИГДП у пациентов, находящихся на длительном приеме АСК.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ

1. Поражения желудочно-кишечного тракта при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у больных со стабильной ишемической болезнью сердца и возможности их коррекции / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова, Н. Н. Боровков [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – Т. 152, № 8. – С. 25–29.
2. Особенности аспирин-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова, В. В. Терехова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2020. – Т. 2, №19. – С. 42-48.
3. Патогенетические подходы к лечению аспирин-индуцированных гастроэнтеропатий при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у больных с хронической ишемической болезнью сердца / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова, Т. Е. Бакка [и др.] // Терапия. – 2020. - №3. – С. 56-62.
4. Возможности лечения аспирининдуцированных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова, Т. Е. Бакка [и др.] // Клиническая медицина. – 2020. – Т.98, №3. – С. 231-235.

Публикации в других изданиях

1. Боровкова, Н. Ю. Аспирининдуцированные гастроэнтеропатии при лечении ишемической болезни сердца / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции российского кардиологического общества: нижегородская зима. Кардиологический форум: достижения и перспективы. - Нижний Новгород, 2018. – С. 21-22.
2. Боровкова, Н. Ю. Гастроэнтеропатии при ишемической болезни сердца: возможности профилактики и лечения / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова //

- Материалы II Терапевтического форума «Мультидисциплинарный форум» Всероссийская конференция молодых терапевтов. – М., 2018. – С. 9-10.
3. Боровкова, Н. Ю. Аспирининдуцированные гастродуоденнопатии у пациентов с ишемической болезнью сердца: варианты лечения / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова, Н. Н. Боровков // Материалы XIII Национальный конгресс терапевтов. – М., 2018. - С. 14-15.
 4. Буянова, М. В. Возможности лечения аспирииндуцированных гастродуоденнопатий у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца / М. В. Буянова, Н. Ю. Боровкова // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции российского кардиологического общества «Нижегородская зима» Кардиологический форум: достижения и перспективы. - Нижний Новгород, 2019. - С. 21-22.
 5. Буянова, М. В. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты / М. В. Буянова, Н. Ю. Боровкова, Т. Е. Бакка // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции российского кардиологического общества «Нижегородская зима» Кардиологический форум: достижения и перспективы. - Нижний Новгород, 2019. - С. 22-23.
 6. Буянова, М. В. Эрозивно-язвенные гастродуоденнопатии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты: частота, структура, возможности коррекции / М. В. Буянова // Материалы V всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience». - Нижний Новгород, 2019. - С. 245-246.
 7. Буянова, М. В. Эрозивно-язвенные гастродуоденнопатии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, длительно получающих ацетилсалициловую кислоту / М. В. Буянова, Н. Ю. Боровкова // Материалы V съезда терапевтов Приволжского федерального округа. - Нижний Новгород, 2019. – С. 61.

8. Буянова, М. В. Частота, структура и возможности коррекции аспирининдуцированных гастродуоденопатий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, длительно получающих ацетилсалициловую кислоту / М. В. Буянова // Материалы III терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов. – М., 2019. – С. 67-68.
9. Боровкова, Н. Ю. Частота, структура и возможности лечения эрозивно-язвенных гастропатий у пациентов, страдающих стабильной ишемической болезнью сердца и длительное время получающих терапию ацетилсалициловой кислотой / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова // Материалы VII международного образовательного форума «Российские дни сердца». – СПб., 2019. – С. 316.
10. Боровкова, Н. Ю. Частота и структура эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у пациентов с ишемической болезнью сердца длительно получающих терапию ацетилсалициловой кислотой / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова // Материалы VII международного образовательного форума «Российские дни сердца». – СПб., 2019. - С. 314.
11. Боровкова, Н. Ю. Проблема НПВП-гастропатий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, длительно получающих ацетилсалициловую кислоту / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург, 2019. – С. 372.
12. Боровкова, Н. Ю. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и возможности их коррекции / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург, 2019. – С. 413.
13. Буянова, М. В. Частота, структура и возможности коррекции аспирининдуцированных гастродуоденопатий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, длительно получающих ацетилсалициловую

кислоту / М. В. Буянова, Н. Ю. Боровкова // Материалы XIV Национального конгресса терапевтов. - М., 2019. – С. 118-119.

14. Аспирининдуцированные гастродуоденопатии у больных с хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции / М. В. Буянова, Н. Ю. Боровкова, М. П. Нистратова и др. // Материалы кардиологического форума «Практическая кардиология: достижения и перспективы». - Нижний Новгород, 2020. – С. 43-44.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Н. pylori	Helicobacter pylori
АИГДП	аспирининдуцированные гастродуоденопатии
АСК	ацетилсалициловая кислота
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	желудочно–кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
Ил-1 β	интерлейкин-1 β
Ил-6	интерлейкин-6
ИПП	ингибиторы протонной помпы
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ПГЕ2	простагландин E2
ФГДС	фиброэзофагогастродуоденоскопия
ФНО- α	фактор некроза опухоли- α