

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК [616.3+616-08-039.73]+[616.411-006+616-08]

ЦИТОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

А.М. Осадчук, И.Л. Давыдкин, Т.А. Гриценко

ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России
E-mail: maxlife2004@mail.ru

CYTOPROTECTIVE THERAPY IN PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE TRACT IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES, CHEMOTHERAPY RECEIVING

A.M. Osadchuk, I.L. Davydkin, T.A. Gritsenko

Samara State Medical University

В обзоре приведены современные сведения по терапии различных заболеваний и вторичных поражений органов пищеварительного тракта цитопротективными препаратами. Освещена роль таурина, урсодеоксихолевой кислоты, сукральфата, препаратов висмута и пентоксифиллина в терапии и профилактике заболеваний пищеварительного тракта. Показано, что использование цитопротекторов в значительной мере повышает степень эффективности основных схем терапии, что создает перспективы для расширения показаний их применения и поиска новых, более эффективных средств цитопротекции.

Ключевые слова: таурин, урсодеоксихолевая кислота, сукральфат, препараты висмута, пентоксифиллин, цитопротекторы.

The review presents current information on the treatment of various diseases and secondary lesions of the digestive tract by a cytoprotective agents. It highlights the role of taurine, ursodeoxycholic acid, sucralfate, bismuth drugs and pentoxifylline in the treatment and prevention of diseases of the gastrointestinal tract. It is shown that the use of cytoprotectors greatly increases the efficiency of the basic regimens, which creates opportunities for the expansion of indications for their application and the search of new and more effective means of cytoprotection.

Key words: taurine, ursodeoxycholic acid, sucralfate, bismuth preparations, pentoxifylline, cytoprotectors.

Введение

Заболеваемость гемобластозами в России в 2014 г. среди мужчин занимает 7-е место (4,3%) в структуре онкопатологии и 6-е место (4,5%) – у женщин [1]. Однако экономические потери, связанные с лечением и нетрудоспособностью больных с гемобластозами, в высокоразвитых странах занимают 2-е место после рака легкого [7]. При этом заболеваемость гемобластозами занимает первое место в структуре онкопатологии среди лиц до 30 лет, что является особенно драматичным [1]. В последние годы благодаря внедрению в клиническую практи-

ку новых схем полихимиотерапии существенно изменились качество и длительность жизни онкогематологических больных. Увеличение продолжительности жизни больных с гемобластозами создало предпосылки для появления актуальной проблемы онкогематологии – токсического воздействия полихимиотерапии, сопровождающейся глубокой миело- и иммунодепрессией, миелотоксическим агранулоцитозом, анемией, развитием оппортунистических инфекций [1, 18], нарушением функции различных органов и систем, в том числе, поражением пищеварительного тракта [2]. Показано, что цитотоксическая терапия может вызывать тяжелые поражения ро-

товой полости, пищевода, желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы, способных создавать угрозу для жизни таких больных [3, 15]. Обосновывается, что применение полихимиотерапии сопровождается нарушениями пролиферативной и апоптозной активности эпителиальных клеток пищеварительного тракта, прогрессирование которых ведет к развитию атрофии и эрозированию слизистых оболочек [25]. Недостаточная эффективность терапии, используемой для лечения и профилактики патологии пищеварительного тракта, создает предпосылки для ее совершенствования [2, 23]. Группой препаратов, способной положительно влиять на метаболические процессы и клеточное обновление эпителиальных клеток пищеварительного тракта, являются цитопротективные средства. Среди препаратов, использование которых возможно для профилактики и лечения поражений пищеварительного тракта у лиц, получающих полихимиотерапию, следует указать таурин, препараты висмута, сукральфат, пентоксифиллин [4, 12] и урсодеоксихолевую кислоту [15]. Показано, что использование цитопротекторов в значительной мере повышает степень эффективности основных схем терапии, что создает перспективу для расширения показаний их применения и поиска новых более эффективных средств цитопroteкции.

Цель обзора: осветить роль цитопротективной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта у лиц, получающих цитостатическую терапию.

Роль таурина в цитопroteкции. Применение таурина снижает токсичность противоопухолевой терапии и улучшает качество жизни онкологических больных [24]. Фармакологические эффекты таурина связаны с уменьшением апоптозной активности [11], что связано с блокадой входа кальция в клетки [17]. Ингибирование апоптоза таурином обуславливается его способностью блокировать каспазу-9 [26]. Таурин играет роль иммуномодулятора и цитопротектора, что объясняется его способностью ингибировать в макрофагах и других клетках продукцию оксида азота, фактора некроза опухолей – альфа (ФНО α), провоспалительных простагландинов, интерлейкинов и прочих медиаторов воспаления. Предполагается, что свои эффекты таурин может реализовывать через взаимодействие с транскрипционными факторами семейства NF-kB, контролирующими функцию генов провоспалительных молекул. Таурин блокирует указанные факторы транскрипции и синтеза медиаторов воспаления не происходит [16]. Таурин положительно воздействует на процессы клеточного гомеостаза слизистой оболочки пищеварительного тракта, оптимизируя показатели апоптоза и клеточной пролиферации [9]. Показано, что таурин защищает слизистую оболочку желудка от ulcerации посредством усиления продукции глутатиона, стимуляторов факторов роста, стабилизации клеточных мембран эпителиальных клеток [19]. Были получены аналогичные результаты в плане использования таурина в качестве цитопротектора при лечении различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [9] и мукозитах слизистой оболочки толстой кишки у лиц, получающих полихимиотерапию [4]. Показано, что таурин, улучшает регенераторные способности сли-

зистой оболочки кишечника через изменение экспрессии ряда ключевых генов, ответственных за экспрессию Ki-67 и TLR. В свою очередь, оптимизация процессов апоптоза и пролиферации в колоноцитах сопровождается улучшением макроскопического состояния слизистой оболочки толстой кишки, восстановлением баланса микрофлоры. Можно предположить, что таурин также оказывает прямой пребиотический эффект и служит питательной средой для резидентной микрофлоры. Рекомендуются режим дозирования таурина – 500 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед. [4, 9].

Роль препаратов висмута в цитопroteкции. Препараты висмута повышают синтез слизи, бикарбонатов, гастропротективных простагландинов в слизистой оболочке желудка, оказывают антиоксидантный эффект, снижают содержание провоспалительных цитокинов и активность пепсина, связываются с белками в зоне некроза, улучшают микроциркуляцию, повышают содержание факторов роста, ингибируют NO-синтазу и блокируют адгезию *Helicobacter pylori*. Таким образом, препараты висмута являются универсальными цитопротекторами [12, 20], что позволяет их рекомендовать больным, получающим полихимиотерапию с риском возникновения эрозивно-язвенного поражения желудка с целью профилактики или лечения уже возникшей гастродуоденальной патологии. Установлено, что назначение препаратов висмута пациентам с язвенной болезнью, получающим полихимиотерапию, снижает вероятность появления труднозаживающихся язв желудка и уменьшает число резидуальных клинических симптомов после рубцевания язвенных дефектов [6]. Рекомендуются режим дозирования препаратов висмута – 120 мг 4 раза в сутки в течение 2–4 нед.

Роль сукральфата в цитопroteкции. Сукральфат повышает синтез простагландинов, оказывает антиоксидантный эффект, снижает содержание провоспалительных цитокинов, снижает активность пепсина, связывает желчные кислоты и белки в зоне некроза. Проведенные исследования свидетельствуют об эффективности применения сукральфата в терапии ГЭРБ, язвенной болезни и симптоматических эрозий и язв, связанных с применением цитостатической терапии, приемом алкоголя, стрессом [12, 22]. Рекомендуются режим дозирования сукральфата – 1,0 г 4 раза в сутки в течение 2–4 нед.

Роль пентоксифиллина в цитопroteкции. Пентоксифиллин снижает содержание провоспалительных цитокинов в организме и, в том числе, в слизистой оболочке верхних отделов пищеварительного тракта. Также пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию, с чем связан его цитопротективный эффект в отношении слизистых оболочек [27]. Его прием может быть рекомендован при вторичных поражениях верхних отделов пищеварительного тракта: стрессовых язвах, гастропатиях, связанных с приемом цитостатиков, алкоголя [12, 14]. Рекомендуются режим дозирования пентоксифиллина для лечения и профилактики поражений верхних отделов пищеварительного тракта составляет 400 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед.

Роль урсодеоксихолевой кислоты в цитопroteкции. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что

урсодеоксихолевая кислота защищает слизистую оболочку пищевода и желудка от токсического воздействия желчных кислот [8]. Установлено, что урсодеоксихолевая кислота оказывает прямой цитопротективный эффект, защищая клетку от апоптоза. Тем не менее, механизмы антиапоптозного эффекта урсодеоксихолевой кислоты изучены недостаточно [13]. Доказано, что урсодеоксихолевая кислота способствует заживлению язв гастродуоденальной зоны [10] и успешному лечению рефрактерных к ингибиторам протонной помпы форм ГЭРБ [5].

Терапия ингибиторами протонной помпы больных с ГЭРБ, получающих полихимиотерапию, свидетельствует о замедленной эволюции как клинико-эндоскопических, так и морфологических и иммуногистохимических показателей. Назначение урсодеоксихолевой кислоты больным с ГЭРБ, получающих полихимиотерапию, позволило добиться клинико-эндоскопической ремиссии у 10 (33,3%) больных с катаральным эзофагитом и у 14 (46,7%) больных с эрозивным эзофагитом, рефрактерных к лечению ингибиторами протонной помпы, что объясняется цитопротективным эффектом урсодеоксихолевой кислоты [21]. Рекомендуются режим дозирования урсодеоксихолевой кислоты в качестве цитопротективного средства по 250 мг перед завтраком и обедом в течение 4 нед. у больных с неэрозивной формой ГЭРБ и 8 нед. у больных с эрозивной формой ГЭРБ [5].

Заключение

В обзоре представлены сведения по использованию цитопротективных препаратов для лечения патологии пищеварительного тракта, в том числе при вторичных поражениях, ассоциированных с применением полихимиотерапии. Использование цитопротекторов в схемах лечения различных заболеваний и вторичной патологии пищеварительного тракта сопровождается повышением эффективности основных схем терапии и способствует улучшению результатов лечения. Это создает перспективы расширения показаний для применений цитопротективных средств и поиска новых, более эффективных средств, обеспечивающих цитопротекцию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при написании статьи.

Литература

- Булиева Н.Б. Эпидемиология оппортунистических инфекций при гемобластозах // Медицинский Альманах. – 2011. – Т. 18, № 5. – С. 132–137.
- Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Гладун Е.В. и др. Анализ инфекционных осложнений у больных гемобластомами // Гематология и трансфузиология. – 2012 – Т. 57, № 3. – С. 38.
- Голубева О.В., Хлынова О.В. Функциональные нарушения поджелудочной железы на фоне проведения полихимиотерапии у больных острыми гемобластомами // Фундаментальные исследования. Медицинские науки. – 2014. – № 10. – С. 1089–1093.
- Гриценко Т.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. Оптимизация лечения эрозивного поражения толстой кишки при гемобластозах: клинико-эндоскопические, микробиологические и иммуногистохимические особенности вмешательства // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. 33, № 2. – С. 78–84.
- Гриценко Т.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов, получающих полихимиотерапию: клинические, эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические особенности // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 114, № 2. – С. 17–23.
- Гриценко Т.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. Перспективы применения препаратов висмута в терапии *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка у лиц, получающих цитостатическую терапию // Медицинский альманах. – 2016. – Т. 41, № 1. – С. 39–44.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 250 с.
- Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Ивашкин В.Т. Патогенетическое и терапевтическое значение желчных кислот при рефлюкс-гастрите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 86–93.
- Осадчук А.М., Палушкина М.Г., Давыдкин И.Л. и соавт. Совершенствование терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинические, эндоскопические и иммуногистохимические особенности вмешательства // Медицинский альманах. – 2013. – Т. 25, № 1. – С. 32–36.
- Селезнева Э.Я., Ильченко А.А., Чикунова Б.З. Цитопротективный эффект урсодеоксихолевой кислоты на слизистую оболочку органов гастродуоденальной зоны у больных пожилого возраста с сочетанием желчнокаменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 4. – С. 44–47.
- Шестопалова Е.Л. Клиническая эффективность таурина в комплексном лечении хронического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 21 с.
- Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. и др. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 2. – С. 56–59.
- Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M. et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // J. Lipid. Res. – 2009. – Vol. 50, No. 9. – P. 1721–1734.
- Antonyan I.S., Godlevskii L.S. Role of dopaminergic mechanisms in the formation of stress-induced ulcer damages to the duodenum and stomach in rats // Neurophysiology. – 2012. – Vol. 44, No. 1. – P. 79–82.
- Barasch A., Peterson D.E. Risk factors for ulcerative mucositis in cancer patients: Unanswered questions // Oral. Oncol. – 2003. – Vol. 39, No. 2. – P. 91–100.
- Casey R.G., Gang C., Joyce M. et al. Taurine attenuates acute hyperglycaemia-induced endothelial cell apoptosis, leucocyte-endothelial cell interactions and cardiac dysfunction // J. Vasc. Res. – 2007. – Vol. 44, No. 1. – P. 31–39.
- El-Idrissi A. Taurine increases mitochondrial buffering of calcium: role in neuroprotection // Amino Acids. – 2008. – Vol. 34, No. 2. – P. 321–328.
- Gruson D., Hilbert G., Portel L. et al. Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplant recipients // Europ. Resp. J. – 1999. – Vol. 13, No. 4. – P. 883–887.
- Hung C-R. Effect of taurine on gastric oxidative stress and hemorrhagic erosion in brain ischemic rats // Chinese Journal of Physiology. – 2006. – Vol. 49, No. 3. – P. 152–159.
- Lambert J.R. Pharmacology of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and use in non-ulcer dyspepsia // *Helicobacter pylori* in peptic ulceration and gastritis / eds. B.J. Marshall, R.W. McCallum, R.L. Guerrant. – Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1991. – P. 201–209.

21. Marzioni M., Francis H., Benedetti A. et al. Ca²⁺-Dependent Cytoprotective Effects of Ursodeoxycholic and Tauroursodeoxycholic Acid on the Biliary Epithelium in a Rat Model of Cholestasis and Loss of Bile Ducts // Am. J. Pathol. – 2006. – Vol. 168, No. 2. – P. 398–409.
22. Maton P.N. Profile and assessment of GERD pharmacotherapy // Cleve Clin. J. Med. – 2003. – Vol. 70, No. 5. – S. 51–70.
23. Mego M., Holec V., Drgona L. et al. Probiotic bacteria in cancer patients undergoing chemotherapy and radiation therapy // Complement Ther. Med. – 2013. – Vol. 21, No. 6. – P. 712–723.
24. Sadzuka Y., Matsuura M., Sonobe T. The effect of taurine, a novel biochemical modulator, on the antitumor activity of doxorubicin // Biol. Pharm. Bull. – 2009. – Vol. 32, No. 9. – P. 1584–1587.
25. Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D. et al. Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients // Cancer Supplement. – 2004. – Vol. 100, No. 9. – P. 1995–2025.
26. Takatani T., Takahashi K., Uozumi Y. et al. Taurine inhibits apoptosis by preventing formation of the Apaf-1/caspase9-apoptosome // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2004. – Vol. 287, No. 4. – P. 949–953.
27. Shimizu N., Watanabe T., Arakawa T. et al. Pentoxifylline accelerates gastric ulcer healing in rats: roles of tumor necrosis factor alpha and neutrophils during the early phase of ulcer healing // Digestion. – 2000. – Vol. 61, No. 3. – P. 157–64.

Поступила 25.11.2016

Сведения об авторах

Осадчук Алексей Михайлович, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

E-mail: maxlife2004@mail.ru.

Давыдкин Игорь Леонидович, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

E-mail: dagi2006@rambler.ru.

Гриценко Тарас Алексеевич, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета, врач-гематолог гематологического отделения № 1 клиник Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, 165 Б.

E-mail: taras876@mail.ru.

УДК 616-006.441

ПРОБЛЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ И IGG4-АССОЦИИРОВАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛИМФОУЗЛОВ

Г.В. Шамаева², И.Б. Ковынев¹, И.Н. Нечунаева², Л.М. Маслова², М.М. Агакишиев²

¹ ФГБОУ ВО "Новосибирский Государственный медицинский университет" Минздрава России

² Городской гематологический центр ГБУЗ НСО "ГКБ № 2", Новосибирск

E-mail: post_gem@mail.ru

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS PROBLEMS OF MALIGNANT LYMPHOMA AND IGG4-RELATED DISEASES WITH LYMPH NODE INVOLVEMENT

G.V. Shamaeva², I.B. Kovynev¹, I.N. Nechunaeva², L.M. Maslova², M.M. Agakishiev²

¹ Novosibirsk State Medical University

² City Hematology Center of Municipal City Hospital No. 2, Novosibirsk

Продemonстрирован клинический случай IgG4-ассоциированного заболевания с синдромом лимфаденопатии и спленомегалии. Приведена подробная литературная справка по проблеме. Обозначен алгоритм дифференциального диагноза, приведены критерии диагноза и подходы к терапии.

Ключевые слова: IgG4-ассоциированное заболевание, мультифокальный фибросклероз, неходжкинская лимфома, дифференциальный диагноз лимфаденопатии и спленомегалии.

The medical case of IgG4-associated disease with the syndrome of lymphadenopathy and splenomegaly was shown. There is a detailed Literary reference with regard to the problem. The scheme of differential diagnosis is marked. Diagnosis criteria and ways of treatment are given.

Key words: IgG4-associated disease, multifocal fibrosclerosis, Non Hodgkin lymphoma, differential diagnosis of lymphadenopathy and splenomegaly.