



ЛИТЕРАТУРА

1. Мукомолов С.Л., Tallo Т., Синайская Е.В. и др. Молекулярная эпидемиология гепатита С в центрах гемодиализа в Санкт-Петербурге // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. – № 6. – С. 27-34.
2. Кузнецова Г.В., Пшеничная Н.Ю., Романова Е.Б. Иммуногенетические и цитохимические основы формирования тромбоцитопении при хроническом гепатите С // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 18-23.
3. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Луговская С.А. и др. Гематологические синдромы у больных хроническим гепатитом С // Терапевтический архив. – 2000. – № 7. – С. 60-62.
4. Амбалов Ю.М., Донцов Д.В., Мамедова Н.И. Современные представления о проблеме гематологических осложнений комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5; URL: www.science-education.ru/119-14961.
5. Амбалов Ю.М., Донцов Д.В., Пройдаков М.А. и др. Анемия у больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированную противовирусную терапию. Клинические проявления. Особенности патогенеза // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3; URL: www.science-education.ru/117-13272.
6. Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Мамедова Н.И. Нейтропения у больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированную противовирусную терапию. Клинические проявления. Особенности патогенеза // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5; URL: www.science-education.ru/117-13272.
7. Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Пройдаков М.А. Тромбоцитопения у больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированную противовирусную терапию. Клинические проявления. Особенности патогенеза // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 59-63.
8. Серебряная Б.А., Москалева Г.П., Корецкая Т.И., Гудим В.И. Влияние продуктов гемолиза на образование эритропоэтина // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1969. – Т. 13, № 6. – С. 49-51.
9. Федоров Н.А., Москалева Г.П., Гудим В.И., Иванова В.С. К вопросу о механизмах действия продуктов гемолиза на гемопоэз // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1975. – Т. 20, № 12. – С. 36-39.
10. Карелин А.А., Филиппова М.М., Яцкин О.Н. и др. Протеолитическая деградация гемоглобина в эритроцитах приводит к образованию биологически активных пептидов // Биоорганическая химия. – 1998. – Т. 24, № 4. – С. 271-281.

ПОСТУПИЛА: 08.03.2015

УДК 616.329/.342-08-053.2:575.191

Э.В. Дудникова, Н.У. Азиева, А.С. Бадьян, М.С. Чернова, Л.Д. Азиева

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2C19

Ростовский государственный медицинский университет,

Кафедра детских болезней № 1,

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: naidaazieva@yandex.ru

Цель: персонификация подхода к выбору антисекреторного препарата при хроническом гастродуодените, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

Материалы и методы: обследованы 70 детей (12-14 лет) с хроническими воспалительными заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта (ВОПТ) (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в сочетании с хроническим гастродуоденитом (ХГД)). Всем детям проведена эзофагогастродуоденоскопия (аппаратом Olympus) с прицельной биопсией слизистой оболочки (СО) дистального отдела пищевода, антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки и молекулярно-генетическое исследование, направленное на определение полиморфизма гена CYP2C19*2.

Результаты: у 50,2% обследованных детей были выявлены быстрые метаболиты (БМ), а у 28,4% – промежуточные метаболиты (ПМ) ингибиторов протонной помпы (ИПП), тогда как медленные метаболиты (ММ) ИПП – в 21,4% случаев.

Заключение: сохраняющаяся высокая активность гастрита после стандартной терапии в группе детей с БМ/ПМ ИПП позволяет сделать вывод о необходимости персонифицированного подхода к выбору антисекреторной терапии с учетом полиморфизма гена CYP2C19*2.

Ключевые слова: CYP2C19, хронический гастродуоденит, ингибиторы протонной помпы.



E.V. Dudnikova, N.U. Azieva, A.S. Badian, M.S. Chernova, L.D. Azieva

PERSONALIZED APPROACH TO TREATMENT OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN WITH CYP2C19 POLYMORPHISM ACCOUNT

*Rostov State Medical University,
Department of Children Illness №1,*

29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: naidaazieva@yandex.ru

Purpose: the personification approach to the choice of antisecretory drugs in chronic gastroduodenitis, gastroesophageal reflux disease in children.

Materials and methods: The study involved 70 children (12-14 years) with chronic inflammatory diseases of the upper digestive tract (WOCAT) (gastroesophageal reflux disease (GERD) in conjunction with chronic gastroduodenitis (CGD)). All children performed esophagogastroduodenoscopy (machine Olympus) with biopsy mucosa (CO) of the distal esophagus, gastric antrum, duodenum and molecular genetic research aimed at identifying gene polymorphism CYP2C19 * 2.

Results: 50.2% of children surveyed were identified, rapid metabolizers (RM), while 28.4% of intermediate metabolizers (PM) of proton pump inhibitors (PPIs), while slow metabolizers (SM) IPP in 21.4% of cases .

Conclusion: the continuing high activity of gastritis after standard therapy in children with RM/ PM IPP suggests the need for a personalized approach to the choice of antisecretory therapy based on gene polymorphism CYP2C19*2.

Keywords: CYP2C19, chronic gastroduodenitis, proton pump inhibitors.

Изучение болезней органов пищеварения у детей занимает одно из ведущих мест в общем ряду важнейших медицинских проблем XXI в. Это связано, прежде всего, с огромной частотой встречаемости гастродуоденальной патологии, которая в настоящее время составляет 12 000 случаев на 100 000 детского населения и имеет тенденцию к увеличению [1].

Наиболее распространенными в популяции являются заболевания ВОПТ. В России ежегодно регистрируется более 1 млн случаев заболеваний ВОПТ. Известно, что пик заболеваемости ВОПТ приходится на период полового созревания [2,3].

В последнее время в мире регистрируется снижение частоты язвенной болезни (ЯБ) при одновременном увеличении числа больных, страдающих ГЭРБ, что дало основание называть XX в. веком ЯБ, а XXI в. – веком ГЭРБ [4].

В настоящее время лечение ХГД и ГЭРБ связано с применением антисекреторных препаратов и, в первую очередь, ИПП, однако эффективность используемой терапии в стандартных дозировках у пациентов различна [5].

Известно, что биотрансформация ИПП происходит под воздействием системы цитохромов P450, главным образом, изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, а полиморфизм гена, кодирующего активность CYP2C19, выраженно влияет на фармакокинетику препарата [6]. Известно 17 изоформ данного фермента, определяющих быстрый, промежуточный и медленный метаболизмы. Скорость метаболизма ИПП у быстрых (БМ) и промежуточных (ПМ) метаболизаторов выше, что приводит к менее значимому клиническому эффекту (снижению желудочной секреции), чем у медленных метаболизаторов (ММ).

Однако все эти исследования касаются взрослых.

Все вышеизложенное определяет необходимость получения информации об особенностях полиморфизма гена CYP2C19*2 у детей, нуждающихся в лечении ИПП.

Цель исследования – персонификация подхода к выбору антисекреторного препарата при ХГД, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

Материалы и методы

Исследование проводилось в условиях педиатрического соматического отделения МБУЗ «Городская больница» № 20» г. Ростова-на-Дону. Были обследованы 70 детей (12-14 лет) с хроническими воспалительными заболеваниями ВОПТ (ГЭРБ в сочетании с ХГД) в стадии клинко-морфологического обострения. Всем детям проведена эзофагогастродуоденоскопия аппаратом Olympus с прицельной биопсией СО дистального отдела пищевода, антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки и молекулярно-генетическое исследование направленное на определение полиморфизма гена CYP2C19*2.

Окончательный диагноз был поставлен согласно классификации ХГ, ХГД, принятой на IV Съезде Союза педиатров России в 2002 г., и подтверждался данными ЭГДС (оценка эндоскопической картины согласно согласно MST 3.0) с прицельной биопсией СО дистального отдела пищевода, антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки с последующим гистологическим исследованием биоптатов согласно визуально-аналоговой шкале (ВАШ) Модифицированной Сиднейской системы. В соответствии с которой 0 б. – отсутствие активности воспаления, 1б. – низкая степень активности, 2б. – средняя и 3б. – высокая. Для постановки диагноза ГЭРБ применялась классификация Savary-Miller (1978) в модифи-



кации Carisson и соавт. (1996) и клинико-эндоскопическая классификация, принятая на IX Европейской гастроэнтерологической неделе в Амстердаме.

Родители пациентов были ознакомлены с целью и дизайном работы, дали информированное согласие на участие их детей в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати.

При исследовании полиморфизма гена CYP2C19*2 было выявлено, что 57,1% пациентов имели генотип быстрых (G/G), 25,7% – промежуточных (G/A), 17,14% – медленных метаболиторов (A/A) ИПП.

В соответствии с результатами генотипирования, пациенты были разделены на 2 группы: I группа – пациенты БМ и ПМ, n=58, II группа – пациенты ММ, n=12. Доказано, что БМ и ПМ имеют схожую скорость метаболизма ИПП, что позволяет объединить их в одну группу [6]. Обследованные дети сопоставимы по возрасту и полу.

Оценку эффективности терапии проводили путем динамического наблюдения с ежедневной регистрацией субъективных и объективных клинических симптомов с помощью специально разработанных анкет, а также повторной ЭГДС с прицельной биопсией через 8 недель после окончания курса лечения. Степень выраженности субъективных признаков оценивали по ВАШ по 4-балльной системе:

- 0 — нет признака, симптома;
- 1 — слабо выраженный признак, симптом;
- 2 — умеренно выраженный;
- 3 — значительно выраженный.

Общую эффективность лечения оценивали по следующим критериям:

- а) значительное улучшение — при исчезновении признака;
- б) улучшение — при уменьшении на 2 и более баллов;
- в) без динамики — при отсутствии снижения в баллах;
- г) ухудшение — при увеличении на 2 и более балла.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием точного теста Фишера для таблиц сопряженности (ТТФ) и расчетом коэффициентов ранговой корреляции (Тау Кендалла – τ). Критический уровень статистической значимости при проверке нулевых гипотез $p = 0,01$. Для проверки статистической значимости различий между двумя группами использовался критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (ВМ).

Результаты и их обсуждение

При анализе жалоб детей, включенных в исследование, были выделены два синдрома, характерных для подавляющего большинства обследованных – синдром абдоминальных болей и симптомокомплекс верхней диспепсии.

Боли в животе, выявленные у 100% пациентов (70 детей), чаще возникали сразу после еды (не позднее 1,5 часов) у 33 человек (47%) или вообще не были связаны с приемом пищи (24 человека) (34%), и лишь 11 пациентов указывали на усиление болевого синдрома натощак (16%). У 100% детей боли локализовались в эпигастральной области, при этом сочетанную локализацию отмечали 24 ребенка (чаще в эпигастральной и пилородуоденальной областях).

Жалобы диспептического характера, наблюдались у 97% обследованных детей и проявлялись чаще всего в виде тошноты (77%), отрыжки (47%) и изжоги (30%).

Суммарный индекс жалоб до лечения составил в первой группе 28 баллов, во второй — 32 балла, различия недостоверны ($p > 0,1$). Индекс жалоб к концу курса лечения в I-й группе составил 2 балла, во 2-й — 3 балла. Достоверных различий между показателями сравниваемых групп не получено ($p > 0,05$).

При анализе анамнестических данных было установлено, что длительность предъявляемых жалоб у обследованных детей составляла от 3 месяцев до 7 лет, при этом до 1 года – у 12 пациентов (17%), до 2 лет – у 16 пациентов (23%) и свыше двух лет у 42 пациентов (60%).

По данным ЭГДС, с прицельной биопсией у 96% пациентов выявлена ГЭРБ, осложненная рефлюкс-эзофагитом I степени в 91% случаев, рефлюкс-эзофагитом II степени – в 9% случаев. Для 100% детей было характерно сочетанное поражение желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки.

При изучении морфологической картины СОЖ в I группе низкая степень активности гастрита наблюдалась в 57%, высокая у 43% больных, тогда как во II – 55% и 45%. Полученные результаты статистически не значимы.

С целью изучения динамики воспалительных изменений в СО пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки после проведенной стандартной терапии в течение 20 дней (ИПП, антациды) была проведена повторная ЭГДС с прицельной биопсией. У детей I группы высокая степень активности гастрита (3 балла) сохранялась в 50%, 2 б. – 7%, 1 б. – 40%, 0 б. – 3%, тогда как во II группе – 2 б. – 3%, 1 б. – 22%, 0 б. – 75%, при этом высокая степень активности гастрита не определялись. Полученные данные статистически значимы ($p > 0,05$).

При корреляционном анализе данных морфологии была выявлена значительная связь между активностью гастрита и генотипом ($\tau = 0,66$, $p < 0,0001$). Так в группе пациентов БМ/ПМ (n=58) на фоне лечения стандартными дозами омепразола высокая степень активности гастрита сохранялась в 50% ($p > 0,05$) случаев, что свидетельствует о неэффективности и требует коррекции в виде увеличения дозы, так как данный препарат быстро метаболизируется под действием изоформы CYP2C19 [5]. При этом детям ММ (n=12) достаточно стандартной дозы омепразола для оказания полноценного антисекреторного эффекта. Следовательно, пациентам первой группы рекомендуется назначение ИПП не метаболизирующихся под действием CYP2C19. Примером такого препарата является рабепразол [9], разрешенный детям с 12 лет.

Выводы

Сохраняющаяся высокая активность гастрита после стандартной терапии в группе детей с БМ/ПМ ИПП позволяет сделать вывод о необходимости персонализированного подхода к выбору антисекреторной терапии с учетом полиморфизма гена CYP2C19*2.



ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес С.И. Структура гастроэнтерологической заболеваемости у детей стала иной / С.И. Эрдес // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2011. – № 5. – С. 4-6.
2. Дудникова Э.В., Бадьян А.С., Чернова М.С., Азиева Н.У., Педченко Е.Г., Зазьян Э.В., Соколова Н.В. Роль α 1-3-дефензина в развитии хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2015. N3. URL: <http://www.science-education.ru/123-18132> (дата обращения: 05.01.2015).
3. Дудникова Э.В., Бадьян А.С., Чернова М.С., Беседина Е.А., Зазьян В.Г., Азиева Н.У., Зазьян Э.В. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастродуодените в зависимости от САТТ-полиморфизма фактора торможения миграции макрофагов [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2014. N 5. URL: <http://www.science-education.ru/119-14590> (дата обращения: 05.01.2015).
4. Шадрин О.Г. Педиатрические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Электронный ресурс] // // Здоров'я України. 2009. N6/1. С. 11. URL: <http://health-ua.com/articles/3678.html>. (дата обращения: 05.01.2015).
5. Лебедева Е.Г., Маев И.В., Белый П.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Лечащий врач. – 2011. - №7. – с.93-95.
6. Елохина Е.В. Генетический полиморфизм лекарственного метаболизма как предиктор клинической эффективности фармакотерапии больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori* [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2012. N6ю URL: <http://www.science-education.ru/106-7865>. (дата обращения: 05.01.2015).

ПОСТУПИЛА: 07.02.2015

УДК 615.835.3:616.24

Д.Н. Елисеев¹, А.О. Иванов², Г.Д. Елисеев¹, Р.Н. Волошин¹, Р.Т. Тагиров¹

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПУТЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СРЕДСТВ БАРОТЕРАПИИ

¹Ростовский государственный медицинский университет,

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29,

²НИО-М НИИ кораблестроения и вооружения ВМФ военного учебного научного центра ВМФ

«Военно-морская академия»,

197045, Россия, Санкт-Петербург, Ушаковская набережная, д. 17/1.

Цель: апробация использования гипербарической респирации (ГРР) для оптимизации функции внешнего дыхания (ФВД) больных с хронической патологией нижних дыхательных путей (ХПНДП).

Материалы и методы: обследованы 52 пациента (29 мужчин и 23 женщины) с ХПНДП в возрасте 23-55 лет. После купирования обострения заболевания (хирургической операции) пациентам основной группы (ОГ, 38 человек) проведен курс ГРР – 12-14 процедур 45-50-мин пребывания в барокамере под давлением на уровне 152 кПа при дыхании через дополнительное «мертвое» пространство, что формировало условия гипероксии и гиперкапнии. В контрольной группе (КГ, 14 человек) проведены стандартные реабилитационные мероприятия.

Результаты: применение ГРР у пациентов ОГ сопровождалось достоверно большим ($p < 0,05$) повышением объемных и скоростных показателей ФВД, чем в КГ. Эффекты лечения у больных ОГ оказались значительно более стойкими и стабильными.

Выводы: ГРР является эффективным и безопасным методом оптимизации ФВД больных с различными формами ХПНДП.

Ключевые слова: гипербарическая респирация, хроническая патология нижних дыхательных путей, внешнее дыхание.