

# **ВТОРИЧНЫЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЕ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ**

**Профессор кафедры госпитальной  
терапии ПСПб ГМУ**

**Виктор Игоревич Немцов**

**СПб-2021**

# **СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЕ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ**

- 1. Стрессовые эрозивно-язвенные поражения (острые)**
- 2. Ишемические эрозивно-язвенные поражения**
- 3. Лекарственные поражения (НПВП гастро- и энтеропатии)**
- 4. Синдром Золлингера-Эллисона**
- 5. Гастродуоденальные язвы у больных гиперпаратиреозом**

# **СТРЕССОВЫЕ ОСТРЫЕ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ**

# СТРЕССОВЫЕ ОСТРЫЕ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ

- Возникновение острых эрозии и изъязвлений слизистой оболочки ЖКТ при реакции тревоги в ответ на стресс привело к возникновению термина «стрессовые язвы»\*
- Вероятно, термины «острые и хронические эрозии» и «острые и хронические язвы» — более широкие понятия, поскольку включают в себя не только собственно стрессовые, но и схожие с ними по морфологическим и клиническим признакам другие виды острых и хронических деструктивных процессов в слизистой оболочке ЖКТ, которые могут встретиться у больных с различными заболеваниями (инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, ХОБЛ, а также при заболеваниях органов брюшной полости\*\*)

\* Гельфанд Б. Р., Мартынов А. Н., Гурьянов В. А. и др. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях. Метод. рекомендации. 2004

\* Селье Г. Стресс без дистресса. 1992. Рига, стр.14 – 26

\*\* Маев, И. В., Воробьёв, Л. П., Бусарова, Г. А. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе лёгких. Пульмонология 2002;2: 85 - 92

\*\* Михеев, О. М., Лазебник, Л. Б. Язвенная болезнь и артериальная гипертония у пожилых . Клиническая геронтология 2004;7:50 - 55

# СТРЕССОВЫЕ ОСТРЫЕ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ

- При стрессе изменяются липидные компоненты клеточных мембран, при этом уменьшается содержание суммарных фосфолипидов и растёт уровень свободных жирных кислот (желудок, тонкая кишка, печень), возрастает перекисное окисление липидов, снижается уровень антиоксидантной защиты и активируется фосфолипаза А, и на этом фоне происходит действие агрессивных факторов язвообразования

# **Стрессовые эрозивно-язвенные гастроэнтеропатии**

Важную роль в развитии стрессовых язв также играет нарушение микроциркуляции, связанное с изменениями гемодинамики при стрессовых ситуациях.

Часто такие острые язвы манифестируют тяжёлыми осложнениями — кровотечением, значительно реже — перфорацией

# Стрессовые эрозивно-язвенные гастрэнтеропатии

- Наиболее часто острые стрессовые язвы возникают:
- У больных ожоговой болезнью (язвы Курлинга)
- При различных травмах, прежде всего — черепно-мозговых травмах и кровоизлияниях в головной мозг (язвы Кушинга)

# Стрессовые эрозивно-язвенные гастрэнтеропатии

- После хирургических операций, в основном, на брюшной полости, урологических операциях и операциях на брюшной аорте, нейрохирургических операциях
- Частота язвообразования в этих ситуациях — 65-80%, язвы чаще всего возникают в теле желудка



# ОСТРЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ ЭРОЗИИ И ЯЗВЫ

- Кровотечение из острой язвы в послеоперационном периоде является частым осложнением у больных пожилого возраста и может приводить к летальному исходу

# ОСТРЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ ЭРОЗИИ И ЯЗВЫ

- Частота острых язв у пациентов пожилого и старческого возраста составляет 16-28%, причём чаще (до 3/4) язвы локализуются в ДПК, хотя достаточно часто наблюдается множественная локализация язв
- Почти в 90% случаев такие язвы осложняются желудочно-кишечным кровотечением
- Чаще всего у лиц пожилого и старческого возраста острые (симптоматические) язвы желудка связаны с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда

# СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ (хронические)

Для симптоматических  
гастродуоденальных язв в отличие  
от язвенной болезни характерно:

- Более частое появление в желудке
- Множественность
- Большие размеры
- Стёртость клинической картины
- Частая манифестация кровотечением

# **ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

# ХИБОП

- **Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения (ХИБОП)** — это заболевание, которое возникает при нарушении кровообращения по непарным висцеральным ветвям брюшной аорты (чревному стволу, верхней и нижней брыжеечной артериям), клинически проявляющееся болями в животе (обычно возникающими после приема пищи), нарушениями моторно-секреторной и абсорбционной функции кишечника и у части больных — прогрессирующим похуданием

# ХИБОП

- При поражении чревного ствола преимущественно страдают органы верхнего этажа брюшной полости: печень, поджелудочная железа, желудок, двенадцатиперстная кишка и селезенка

# ХИБОП

- По данным F. Olbert и соавторов, язвенные гастроэнтеропатии обнаружены у 18% больных со стенозом чревного ствола и у 50% больных с поражением ВБА
- По другим данным, более чем у 30% больных ХИБОП атеросклеротического генеза обнаружили язвенные поражения желудка и ДПК, и высказано предположение, что язвенная болезнь у больных пожилого и старческого возраста является наиболее частым проявлением ХИБОП

# ХИБОП

- При хроническом нарушении кровоснабжения желудка и ДПК наблюдается прогрессирующая инволюция слизистой оболочки этих органов в виде атрофии
- При этом слизистая оболочка антрального отдела желудка поражается чаще, чем тело и дно, что связано с особенностями васкуляризации и чувствительности к гипоксии
- Нарушение кровоснабжения слизистой оболочки желудка и ДПК приводит к снижению продукции эпителиальными клетками защитных мукозных субстанций, что способствует язвообразованию

Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. Москва, Анахарсис 2003, 136 стр.  
Покровский А.В., Казанчян П.О., Гринберг А.А. и др. Функционально–морфологическое состояние желудочно–кишечного тракта в условиях хронических циркуляторных расстройств. Тер.Архив 1983;2:93–96  
Поташов Л.В., Князев М.Д., Игнашов А.М. Ишемическая болезнь органов пищеварения. Л. 1985



# ХИБОП

- Первую причину, приводящую к ХИБОП, составляют заболевания артерий (атеросклероз, неспецифический аорто-артериит, аномалия развития сосудов, ангиопатии и др.)
- Вторая причина — внесосудистое сдавление чревного ствола и брыжеечных артерий медиальной ножкой и серповидной связкой диафрагмы, нервными ганглиями солнечного сплетения, периартериальными фиброзными тканями, опухолями

# ХИБОП

- Интравазальные поражения встречаются чаще (62–90%), чем экстравазальные (10–38%)
- Среди интравазальных причин поражений висцеральных артерий первые места принадлежат атеросклерозу (52,2–88,3%) и неспецифическому аорто-артерииту (22–31%)
- Наиболее частой причиной экстравазальной компрессии является дугообразная связка диафрагмы или ее медиальная ножка (40,8–72,5%)

# ХИБОП

- Эрозивно-язвенный вариант ХИБОП (то есть, эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки) является наиболее частым (более 46%) и характеризуется болями в верхней половине живота (преимущественно в эпигастральной области), которые продолжаются 1–2 часа, купируются самостоятельно или спазмолитиками и анальгетиками; типична частая манифестация в виде кровотечения, рецидивное течение, большие размеры язвенного дефекта, низкая эффективность противоязвенной терапии

# ХИБОП

- Клиническая картина может быть атипичной, отсутствует сезонность заболевания, основную часть пациентов с данным вариантом заболевания составляют мужчины, имеющие также ИБС и атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей

# ХИБОП

- В зависимости от выраженности клинических проявлений ХИБОП и степени нарушения висцерального кровотока выделяют три функциональных класса (ФК) заболевания
- I ФК — характеризуется отсутствием выраженной клинической симптоматики — нет нарушения кровообращения в покое и возможно появление абдоминальной боли лишь после нагрузочной пробы

# ХИБОП

- II ФК — появляются признаки расстройств кровообращения в покое и они усиливаются после функциональной нагрузки (болевого и диспепсический синдромы, похудание, нарушение функции поджелудочной железы, нарушение секреторно-абсорбционной функции кишечника)

# ХИБОП

- III ФК — имеются выраженные циркуляторные расстройства, которые выявляются в покое и сочетаются с постоянным болевым синдромом, выраженным похуданием, а также с дистрофическими изменениями органов пищеварения

# **ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**



# ИШЕМИЧЕСКИЕ ЭРОЗИИ И ЯЗВЫ

- С возрастом и развитием атеросклероза кровеносные сосуды становятся извитыми, просвет артерий сужается, а вен расширяется, угол отхождения артериальных ветвей от магистральных сосудов увеличивается, углы впадения вен в основные стволы уменьшаются, а между сосудами происходит разрыв анатомических связей

# ИШЕМИЧЕСКИЕ ЭРОЗИИ И ЯЗВЫ

- Количество мелких артерий, подходящих к желудку, уменьшается, часть интраорганных артерий и шунтов облитерируются, при этом наблюдается прогрессирующая атрофия СО, прежде всего, антрального отдела желудка

# ИШЕМИЧЕСКИЕ ЭРОЗИИ И ЯЗВЫ

- Уже давно сделанные исследования А.В. Покровского показали, что поражения непарных висцеральных ветвей брюшной аорты встречаются в 73,5% случаев у лиц с атеросклерозом венечных артерий сердца, артерий головного мозга, а также у лиц с артериальной гипертензией

# ИШЕМИЧЕСКИЕ ЭРОЗИИ И ЯЗВЫ

- Изменения кровеносных сосудов и нарушения микроциркуляции предшествуют образованию язвенного дефекта из-за возрастных изменений сосудистого русла и развития атеросклероза, и основным фактором агрессии является ишемия и связанные с ней трофические нарушения в слизистой оболочке желудка, а также возникновение микротромбов в мелких сосудах в результате гиперкоагуляционного синдрома

# ИШЕМИЧЕСКИЕ ЭРОЗИИ И ЯЗВЫ

Причинами эрозивно-язвенных поражений СОЖ и ДПК также являются:

- Нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты, в частности, повышенная продукция соляной кислоты
- Заброс жёлчи в желудок, что приводит к повреждению защитных свойств слизи, способствует обратной диффузии водородных ионов, непосредственно повреждающих СО, и это особенно значимо в условиях тканевой ишемии

# **ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (АГ) И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

# ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ ПРИ АГ

- У больных эссенциальной гипертензией язвенно-эрозивные поражения гастродуоденальной зоны возникают чаще, чем в популяции
- При АГ имеют место системные сосудистые нарушения на уровне артериол, нейроэндокринные сдвиги и изменения гомеостаза, при этом ухудшается вазомоторная активность гладкомышечных клеток в прекапиллярном звене сосудов, повышаются внутрисосудистое сопротивление и тонус микрососудов, снижается эффективность микроциркуляции и увеличиваются застойные явления в веноулярном звене микроциркуляторного русла, нарушается способность эндотелия к выработке вазодилататоров, повышается реакция эндотелия на воздействие гуморальных вазоконстрикторов

# ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ ПРИ АГ

- Тканевая гипоксия и ацидоз слизистой оболочки активируют тканевую калликреин-кининовую систему, что способствует еще большему расстройству микроциркуляции, а повышение уровня АД сопровождается нарушением функции эндотелия



# ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ ПРИ АГ

- В изменённой сосудистой системе создаются условия для микротромбообразования (гиперплазия интимы, выделение тромбоцитами БАВ, стаз в капиллярной системе, что в сочетании с характерным для АГ повышением агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов и увеличением вязкости крови приводит к образованию тромбоцитарных агрегатов и тромбов в местах сужения сосудов — всё это приводит к эрозивно-язвенному поражению СОЖ

# ДИАГНОСТИКА ХИБОП

# ДИАГНОСТИКА ХИБОП

- Не следует забывать простой клинический метод предварительной диагностики — аускультация сосудов брюшной полости — у больных **может** выслушиваться систолический шум в эпи- или мезогастрии
- Ни интенсивность шума, ни его тембр не позволят отличить шум органического сужения сосуда от шума функционального, но его наличие заставит назначить необходимое обследование

# ДИАГНОСТИКА ХИБОП

- Основная роль в верификации диагноза ХИБОП принадлежит методам, непосредственно выявляющим окклюзионно-стенотические изменения в висцеральных артериях — ультразвуковой доплерографии и ангиографии (магистральных артерий брюшной полости (чревный ствол, верхняя и нижняя брыжеечные артерии, селезеночная артерия), как натощак, так и после стандартной пищевой нагрузки (500 мл молока 3,5%-ной жирности и 300 г несладких пшеничных хлебобулочных изделий)

# ДИАГНОСТИКА ХИБОП

- При выявлении органического поражения висцеральных артерий по данным доплеровского исследования при необходимости для определения тактики лечения выполняют рентгеноконтрастную аорто-артериографию в прямой и боковой проекциях по методике Сельдингера или выполняют КТ-ангиографию

# ЛЕЧЕНИЕ ХИБОП

- Консервативное лечение (1 стадия, сужение менее 50%) включает, прежде всего, строгое соблюдение гиполипидемической диеты, дробное питание малыми порциями, использование гиполипидемических средств; для улучшения реологических свойств крови используют препараты из группы низкомолекулярных гепаринов; антиоксидантные средства, лечение сопутствующих гипертонической болезни и ИБС, курсы блокаторов протонной помпы, прокинетики, жёлчегонные средства, ферментные препараты, при запорах, особенно у пожилых больных — лактулоза 30–100 мл/сут, для коррекции кишечной микрофлоры необходимо использовать пробиотики и пребиотики

# ЛЕЧЕНИЕ ХИБОП

- Больные III ФК, так же как и больные II ФК с гемодинамически значимыми стенозами — хирургическое лечение — реконструктивные оперативные вмешательства: эндартерэктомию, разные виды шунтирующих операций, а также рентгеноэндоваскулярные методы лечения (ангиопластика и стентирование суженных участков пораженных артерий)

# ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ



# ГАСТРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

- Показано, что у большинства больных ХОБЛ выявляются гастродуодениты с различной степенью атрофии слизистой оболочки, причем выраженность антрального атрофического гастрита и гастрита тела желудка достоверно нарастала пропорционально тяжести течения ХОБЛ\*
- Выявлена прямая зависимость гастродуоденальных повреждений от тяжести течения лёгочного заболевания\*\*

\* Спирина Л. Ю., Федорова Т. А. Патология желудочно-кишечного тракта у больных хронической обструктивной болезнью лёгких в различных возрастных группах. Клиническая геронтология 2006;9:36 - 37\*\* Бирг Н. А. Клинико-патогенетические параллели при вторичных эрозиях и изъязвлении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у больных неспецифическими заболеваниями лёгких. В кн.: Морфология и магнитобиология. Чебоксары, 1985, стр. 85 - 88

# ГАСТРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

- В генезе гастроэнтеропатий у больных ХОБЛ могут играть роль нарушения газообмена (гипоксия), а при более тяжёлой стадии ХОБЛ — гиперкапния, при которой увеличивается активность карбоангидразы в желудке, что способствует увеличению концентрации водородных ионов и повышению кислотности
- Гиперкапния также снижает резистентность слизистой оболочки у больных к действию ulcerогенных факторов, в том числе к *Helicobacter pylori*

# ГАСТРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

- У больных уменьшается в несколько раз содержания сиаломуцинов и гликопротеидов, а также появляется обратная диффузия ионов водорода из полости желудка в слизистую оболочку желудка, что вызывает её повреждение\*
- В случае развития у больных ХОБЛ ацидоза возможно увеличение агрегации тромбоцитов и тромбообразование в микроциркуляторном русле желудка, что способствует развитию эрозивно-язвенных поражений\*\*

\* Кононов, А. В. Язвенная болезнь-утрата нозологической монолитности. Экспер. и клин.гастроэнтерол. 2004;1А:69 – 78 \*\* Палеев, Н. Р., Карандашов, В. И., Жомов, В. А., Петухов, В. С., Зродников, В. С., Островский, Е. И. Реологические свойства крови у больных хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких. Клин. мед. 2002;6:25 – 27 \*\* Lanser, K. Hemorheology in chronic lung diseases.Clin.Hemorheol.1984; 4:67 - 74.

# **ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ, ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ХБП**

# СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ГАСТРОДУОДЕНОПАТИИ

- Гепатогенные симптоматические язвы — у больных ЦП частота гастродуоденальных язв в 5-6 раз превышает популяционную частоту, чаще — после операции портокавального шунтирования (причины — нарушение трофики СО на фоне портальной гипертензии, а также снижение детоксикационной функции печени)

# СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ГАСТРОДУОДЕНОПАТИИ

- Панкреатогенные дуоденогастропатии возникают у 8-24% больных ХП на стадии функциональной недостаточности ПЖ — язвы чаще в ДПК, причем нередко встречается их постбульбарная локализация (одна из причин — дефицит поступления бикарбонатов в ДПК)

# СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ГАСТРОДУОДЕНОПАТИИ

- Симптоматические гастродуоденопатии у больных с ХБП 4-5 стадии (3,5-12% больных, ещё чаще (20-30%) у больных на программном гемодиализе и после пересадки почки — встречаются одинаково часто в желудке и ДПК, часто бессимптомное и стёртое течение

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ЯЗВЫ



# Лекарственные язвы

1. Лечение ulcerогенными препаратами в анамнезе
2. Часто развиваются остро
3. Клиническая картина может быть стертой
4. Могут манифестировать кровотечением или прободением
5. Отсутствует сезонность и периодичность

# Лекарственные язвы

- Наибольшее значение в развитии лекарственных гастроэнтеропатий имеют НПВП
- Значительно меньшую роль играют ГКС и резерпин
- Большую роль играет снижение резистентности слизистой оболочки, например, при дефиците иммуноглобулина А

В.И. Немцов, 2021

В.И. Немцов, 2021

В.И. Немцов, 2021

# **НПВП-ГАСТРОПАТИИ И ЭНТЕРОПАТИИ**

В.И. Немцов, 2021

В.И. Немцов, 2021

В.И. Немцов, 2021

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НПВП

- НПВП — наиболее часто используемая группа лекарственных препаратов
- Каждый седьмой житель в развитых странах принимает НПВП
- Ежедневно НПВП принимают более 30 млн человек
- Регулярно НПВП принимает 20% людей старше 65 лет

# ДЕЙСТВИЯ НПВС

- ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
- АНАЛГЕЗИРУЮЩЕЕ
- ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЕ

Эти действия реализуются  
через ингибирование  
изоферментов циклооксигеназы

# ЦОГ-1 и ЦОГ-2

- ЦОГ-1 и ЦОГ-2 влияют на синтез различных простагландинов
- ЦОГ-1 — структурная ЦОГ — поддерживает нормальный уровень микроциркуляции, увеличивает секрецию защитной слизи и бикарбонатов, влияет на агрегацию тромбоцитов
- ЦОГ-2 — индуцированная ЦОГ — продуцируется при развитии воспаления, стимулирует синтез медиаторов воспаления, вызывает спазм микроциркуляторного русла, экссудацию в очаг воспаления, лихорадку и боль

# СИСТЕМНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НПВП

- Гастропатии, энтеропатии, колопатии, гепатопатии
- Артериальная гипертензия
- Нарушения сократимости миокарда и прогрессирование хронической сердечной недостаточности
- Нефропатии
- Аспириновая БА
- Анемии

# МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП

- При использовании неселективных блокаторов ЦОГ из-за ингибирования ЦОГ-1 происходит снижение синтеза простагландинов (ПГ «Е» и простаглицлина) и нарушение выработки защитной слизи и бикарбонатов, а также нарушение местного кровотока)
- Возникает также снижение агрегации тромбоцитов



# МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП

- Блокада NO-синтазы и ферментных систем митохондрий
- Усиление клеточного апоптоза
- Непосредственное действие препаратов на слизистую оболочку
- Кислотно-пептический фактор

# МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП

- Роль кислотно-пептического фактора — в исследованиях (на крысах) по введению индометацина интрадуоденально повреждение слизистой оболочки возникало только при желудочном  $\text{pH} < 4$

# МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП

- Местное действие НПВП:
  - обратная диффузия ионов водорода и последующим снижением pH и стимуляцией болевых рецепторов подслизистого слоя
  - влияние на моторику ЖКТ

# МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП

- Возникновение НПВП-гастропатий связано, прежде всего, с системным действием НПВП, и поэтому может возникнуть также при использовании инъекционных и свечевых форм этих препаратов
- Контактное действие НПВП чаще всего вызывает НПВП-ассоциированную диспепсию

# МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП

- Но даже использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 не может полностью предотвратить токсическое действие НПВП на СО — при их применении возможно снижению синтеза липоксина, необходимого для защиты слизистой оболочки желудка и кишечника

# Факторы риска развития НПВП-гастропатии

1. Язвенный анамнез (риск в 5-10 раз выше)
2. Развитие НПВП-гастропатии в прошлом
3. Диспепсия на фоне приема НПВП в прошлом
4. Возраст старше 65 лет
5. Прием высоких доз НПВП (относительный риск выше в 2 раза)

# Факторы риска развития НПВП-гастропатии

6. Лечение НПВП в первые 1-3  
месяца (относительный риск в 3 раза  
выше, чем при лечении более 3  
месяцев при отсутствии в эти первые  
месяцы симптомов НПВП-гастропатии)
7. Одновременный прием различных  
препаратов из группы НПВП  
(риск выше в 2-5 раз)

# Факторы риска развития НПВП-гастропатии

8. Сопутствующий прием  
глюкокортикоидов  
(риск увеличивается более,  
чем в 10 раз)

9. Сопутствующий прием  
антикоагулянтов



# Факторы риска развития НПВП-гастропатии

10. Наличие патологии сердечно-сосудистой системы и системных заболеваний соединительной ткани (особенно тяжелое течение РА с ограничением подвижности)
11. Курение, прием алкоголя (крепких спиртных напитков) — риск удваивается
12. Инфекция H.p.

# Факторы риска развития НПВП-гастропатии

13. Женский пол (из-за повышенной чувствительности слизистой оболочки к действию НПВП — гормональный фон — и более частого приема НПВП по поводу болевого синдрома различного генеза)

# СТАТИСТИКА НПВП-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ

- В России около 35% острых желудочно-кишечных кровотечений связано с приемом НПВП

(Шостак Н.А. и др., 2003)

- При приеме НПВП повреждения желудка и/или ДПК возникают у каждого пятого больного

(Hawkey C. et al., 1994)

# СТАТИСТИКА НПВП-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ

- Язвы желудка — 5-8%
- Язвы ДПК — 3-5%
- Кровотечения, перфорация язвы, нарушение проходимости ЖКТ — 1-1,5%
- Желудочная диспепсия — 10-20%  
(EULAR-2004)

# СТАТИСТИКА НПВП-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ

- Итальянское исследование “Prometeo” — 1413 больных с кровотечениями из ЖКТ на фоне приёма НПВП): язвы желудка — 29,6%; язвы ДПК — 36,2%; эрозии — 10,9%; кровотечение как причина смерти — 4% больных\*
- По другим данным соотношение язв желудка и ДПК — 1.5-2:1\*\*

# ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ НПВП НА РАЗВИТИЕ ГАСТРОПАТИЙ



- Индометацин
- Пироксикам
- Напроксен
- Диклофенак
- Ибупрофен

С учетом наиболее частого использования  
диклофенака и ибупрофена, основное  
количество осложнений связано с их  
применением

# ВЛИЯНИЕ АСПИРИНА НА РАЗВИТИЕ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЙ

- У 30-40% больных прием аспирина в дозе 75 мг/сутки вызывает образование эрозий слизистой оболочки желудка и тонкой кишки и удваивается риск желудочно-кишечного кровотечения
- Особенно опасно сочетание НПВП, в том числе — селективных ингибиторов ЦОГ-2, и аспирина — такое сочетание по ulcerогенному потенциалу не уступает действию неселективных НПВП

# ВЛИЯНИЕ АСПИРИНА НА РАЗВИТИЕ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЙ

- Приём кишечнорастворимой формы аспирина в дозе 100 мг/сутки в течение 14 дней приводит в 50% случаев к развитию эрозивно-язвенной энтеропатии, фиксируемой капсульной эндовидеоскопией, а субклинические формы энтеропатии находят у 2/3 пациентов\*
- Такие изменения могут существовать много месяцев и даже лет\*\*

\* Semecuol E. et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(5):524-529 \*\*Endo H. et al. Digestion 2009;79(1):44-51 \*\* Свистунов А.А. и др. Терапевтический архив 2018; 8: 95-100



# НПВП-гастроэнтеропатии

1. НПВП-ассоциированная диспепсия — встречается у 20-40% больных
2. НПВП- индуцированные гастропатии — возникают реже, и обычно в первые 3 месяца от начала приема препаратов
  - Эрозии
  - Язвы (желудок поражается в 2-5 раз чаще, чем ДПК)
  - Осложненные язвы (кровотечение, перфорация)
3. Энтеро- и колопатии

# ОСОБЕННОСТИ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

- Клинические особенности, важные для дифференциальной диагностики:
  1. Связь с приемом НПВП
  2. Разнообразие степени выраженности жалоб — от умеренной диспепсии до тяжелого болевого синдрома
  3. Часто — «немые» язвы с манифестацией осложнениями (кровотечение) — до 50%

# **ОСОБЕННОСТИ НПВП- ГАСТРОПАТИЙ (эндоскопические особенности)**

- \* Эрозивные поражения чаще множественные
- \* Язвы желудка возникают в 1,5-2 раза чаще, чем язвы ДПК
- Локализация язв — преимущественно в антральном отделе желудка
- Язвенные дефекты чаще множественные, небольшого размера и глубины при минимальных воспалительных изменениях слизистой оболочки

# НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

1. Непосредственная токсичность для СО
2. Повреждение митохондрий и нарушение окислительного фосфорилирования
3. Нарушение межклеточной целостности
4. Активация внутрипросветных нейтрофилов

# НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

5. Частично выделяющиеся с жёлчью НПВП и НПВП-глюкурониды токсичны для СО тонкого кишечника
6. Изменения микрофлоры кишечника (СИБР)
7. Феномен транслокации

# НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

- В отличие от НПВП-гастропатий в генезе НПВП-энтеропатий ЦОГ-опосредованные механизмы играют меньшую роль, как и снижение кислотности желудочного сока при использовании ИПП — наоборот, риск НПВП-энтеропатий возрастает при применении ИПП

# НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

- Длительный приём ИПП и  $H_2$ -гистаминоблокаторов является фактором риска развития тяжёлых энтеропатий, во многом связанных с изменениям кишечной микробиоты — достоверным снижением количества бактерий рода *Bifidobacterium*, что может привести к увеличению концентрации токсичных вторичных ЖК в кишечнике

# НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

- При развитии СИБР активируются TLR-рецепторы и происходит повреждение СО кишки, а также нарушается энтеропечёночная циркуляция ЖК\*
- Сочетанное применение ИПП и НПВС в течение 2 недель приводит к 50% проявлению поражения тонкой кишки\*\*

\* Watanabe T. et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(11):1279-1282

\*\* Fugimori S. World J Gastroenterol 2015;21(22):6817-6819



# ПРОЯВЛЕНИЯ НПВП ЭНТЕРОПАТИИ

- Повышение проницаемости СО (44-70%)
- Воспаление СО (60-70%)
- Хроническая железодефицитная анемия (30%) — увеличение риска кардиоваскулярных катастроф в 2-3 раза
- Синдром мальабсорбции (40-60%)
- Изъязвления СО (30-40%)
- Потеря белка (10%)

# **ПРОФИЛАКТИКА НПВП-ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЙ**

# ПРОФИЛАКТИКА НПВП-ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЙ

- Профилактика гастропатий
  - ФЭГДС (каждые 12 месяцев или по показаниям)
  - Оценка жалоб для выявления признаков кровотечения (во время визитов, не реже 1 раза в 3 месяца)
- Профилактика энтеропатий
  - уровень гемоглобина (каждые 3 месяца)
  - капсульная эндоскопия (по показаниям)

# ПРОФИЛАКТИКА НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Назначение селективных  
ингибиторов ЦОГ-2 всем больным  
с факторами риска развития  
гастропатий

# СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2

- Селективные ингибиторы ЦОГ-2  
снизили частоту НПВП-гастропатий  
практически до показателей  
в группе плацебо, но только у лиц,  
имеющий не более 1 фактора риска

(Scheiman J., 2003)

# СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2

- Чем выше селективность, тем больше риск тромбогенеза и развития ОИМ (коксибы в 2 раза повышают частоту ОИМ)
- Что касается гастропатий, то, например, при приеме мелоксикама в дозе 7,5 мг/сутки происходит снижение частоты НПВП-гастропатий, но при приеме 15 мг/сутки — такое же количество осложнений, что и при приеме диклофенака
- При приеме селективных ингибиторов снижается частота клинических симптомов НПВП-гастропатий, но не развитие бессимптомных язв

# ПРОФИЛАКТИКА НПВП- ГАСТРОПАТИЙ

- Профилактический прием ИПП (омепразол 20 мг/сутки) всеми больными с факторами риска
- Проведение ФЭГДС всем больным с факторами риска через 3 месяца после начала приема НПВП
- Следует иметь в виду, что длительный прием ИПП повышает риск развития тонкокишечного кровотечения

# ПРОФИЛАКТИКА НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

- Поскольку сочетанный прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 и малых доз аспирина у большинства больных приводит к развитию гастропатий, необходим профилактический прием ИПП (омепразол 20 мг/сутки) и при необходимости — двойной дозы



# ПРОФИЛАКТИКА ЭНТЕРОПАТИЙ

- По некоторым данным, приём аспирина в виде жевательных таблеток (в микрокристаллической форме) снижает риск развития НПВП-энтеропатий

# НПВП-ГАСТРОПАТИИ И Н.р.

- Н.р. и НПВП — самостоятельные факторы риска развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны
- Эрадикация Н.р. до начала лечения НПВС снижает частоту язвообразования

# **ЛЕЧЕНИЕ НПВП-АССОЦИИРОВАННЫХ СИНДРОМОВ**

# ЛЕЧЕНИЕ НПВП-АССОЦИИРОВАННЫХ СИНДРОМОВ

## 1. При НПВП-ассоциированной желудочной диспепсии

а) замена обычных НПВП на селективные ингибиторы ЦОГ-2 или переход на использование ректальных свечей

б) прием антацидов

в) при отсутствии эффекта — назначение ИПП (омепразол 20 мг/сутки)

# ЛЕЧЕНИЕ НПВП-АССОЦИИРОВАННЫХ СИНДРОМОВ

## 2. При НПВП-ассоциированной гастропатии (язвы и множественные эрозии)

- а) ИПП в обычной дозировке  
(омепразол 20 мг 2 раза в сутки до еды)
- б) Ребамипид 100 мг 3 раза в сутки 2-8  
недель

На фоне такой терапии нет  
необходимости в отмене НПВП, если их  
прием показан

# ЛЕЧЕНИЕ НПВП-АССОЦИИРОВАННЫХ СИНДРОМОВ

- Гастропротекторы
  - препараты висмута  
(стимулируют локальную  
выработку синтеза  
простагландинов,  
антиоксидантное действие,  
торможение выработки  
провоспалительных цитокинов)

# ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ЭНТЕРОПАТИЙ

- Ребамипид — производное хинолинового класса антибиотиков, химическое наименование — N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) аланин
- Препарат повышает содержание простагландина  $E_2$  ( $PGE_2$ ) в слизистой желудка и повышает содержание  $PGE_2$  в содержимом желудочного сока

# РЕБАМИПИД

- Способствует активации энзимов, ускоряющих биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов, и повышает содержание слизи на поверхности слизистой оболочки пищевода, желудка и тонкой кишки.



# РЕБАМИПИД

- Способствует улучшению кровоснабжения слизистой пищеварительного тракта, активизирует его барьерную функцию, активизирует щелочную секрецию желудка, усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток, очищает слизистую от гидроксильных радикалов и подавляет супероксиды, продуцируемые полиморфноядерными лейкоцитами и нейтрофилами в присутствии *Helicobacter pylori*
- Защищает слизистую оболочку от поражения бактериями

# ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ЭНТЕРОПАТИЙ

- В местах повреждения СО по всему пищеварительному тракту регулируется эндогенный синтез сульфида водорода ( $H_2S$ ), который способствует заживлению эрозий и язв.

Показано, что применение донаторов  $H_2S$  больными с НПВП-энтеропатиями ускоряет заживление СО и уменьшает воспаление (унитиол, кальция пантотенат)

# ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ЭНТЕРОПАТИЙ

- Применение пробиотиков, в состав которых входят лактобациллы, в частности, *L. Plantarum*, а также различные штаммы бифидобактерий, может помочь в нормализации кишечной микробиоты и уменьшить токсичные проявления со стороны Грам (-) бактерий

# ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ЭНТЕРОПАТИЙ

- Эти бактерии снижают pH в кишечнике, вырабатывают бактериоцины и другие метаболиты, токсичные для условно-патогенной и патогенной микрофлоры, конкурируют с ними за источники питания и блокируют адгезивные рецепторы, мешая прикрепляться к ним патогенам

# СИНДРОМ ЗОЛЛИНГЕРА-ЭЛЛИСОНА

# СИНДРОМ ЗОЛЛИНГЕРА-ЭЛЛИСОНА

- В 1955 году американские хирурги медицинского центра Университета штата Огайо (США) R.M. Zollinger и E.H. Ellison описали двух пациентов с рецидивирующими и рефрактерными к терапии множественными язвенными дефектами двенадцатиперстной кишки (ДПК)
- При этом у них была обнаружена выраженная гиперсекреция соляной кислоты и небета-клеточные опухоли в поджелудочной железе (ПЖ)
- В честь этих авторов заболевание получило своё название — синдром Золлингера-Эллисона (СЗЭ)

# СИНДРОМ ЗОЛЛИНГЕРА-ЭЛЛИСОНА

- В настоящее время термины «СЗЭ» и «гастринома» обычно используют как синонимы, хотя иногда под термином «гастринома» подразумевают любую опухоль, содержащую гастрин (рак яичников, феохромоцитома, невринома слухового нерва и ряд других опухолей)
- СЗЭ является клиническим проявлением гиперпродукции гастрина в организме

# СИНДРОМ ЗОЛЛИНГЕРА-ЭЛЛИСОНА

- Гастронома является гормонально-активной нейро-эндокринной опухолью (НЭО)
- По частоте это вторая НЭО ПЖ после инсулиномы
- В большинстве случаев гастриномы являются спорадическими опухолями, но в четверти случаев ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1)
- Гастронома с СЗЭ выявляется у 20-61% пациентов с синдромом МЭН-1, и наоборот, синдром МЭН-1 выявляется у 30-38% всех пациентов с гастриномами

Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах, М.: ОАО «Издательство «Медицина», издательство «Шико», 2008 Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas and

gastrointestinal tract. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap 32



# СИНДРОМ МЭН-1

- Синдром МЭН-1 (или синдром Вернера) — это группа заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, при которых выявляются опухоли или гиперплазии в двух и более эндокринных органах (паращитовидные железы, гипофиз, надпочечники, карциноид), имеющих эмбриологическую связь с нейроэктодермальным ростком

# ГАСТРИНОМЫ

- В основе возникновения этих опухолей лежат генетические мутации, приводящие к бесконтрольной пролиферации гормонально-активных клеток
- Источником развития гастрин-продуцирующих НЭО являются мультипотентные стволовые клетки

# ГАСТРИНОМЫ

- Выявлено большое количество различных мутаций, приводящих к развитию НЭО — мутации генов онко-супрессоров (INK4a – кодирует белок онко-супрессор p16INK4a, нарушение функции которого встречается в 52-90% всех НЭО, а также ген Smad4, который кодирует белок SMAD семейства, участвующий в сигнальных путях, индуцируемых трансформирующим фактором роста- $\beta$  (TGF $\beta$ ) — остановка пролиферации клеток, блокировка клеточного цикла на G1 стадии митоза и индукции апоптоза

# ГАСТРИНОМЫ

- Выявлены также мутации генов хроматин ремоделирующего комплекса; амплификация протоонкогена HER2/neu — при гастриномах его амплификация выявляется в 14-45% случаев и часто ассоциируется с мультифокальным или метастатическим характером поражения

Goebel SU, Iwamoto M, Raffeld M, et al. Her-2/neu expression and gene amplification in gastrinomas: correlations with tumor biology, growth, and aggressiveness. Cancer Res. 2002;62(13):3702-10.

# ГАСТРИНОМЫ

- Выявлено также повышение экспрессии различных факторов роста и их рецепторов: рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), рецептора инсулин-подобного фактора роста 1-типа (IGF1R), рецептора c-KIT (CD117) к фактору стволовых клеток (SCF) и рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR)

# СИНДРОМ МЭН-1

- Этот синдром связан с инактивирующей мутацией гена MEN1 11 хромосомы (локус 11q13)
- К настоящему времени известно более 1336 различных мутаций гена MEN1, причём возможны как наследственные полиморфизмы, так и соматические мутации, которые встречаются и у 1/3 больных со спорадическими формами гастрином

Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. Hum Mutat. 2008;29(1):22-32. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: молекулярные механизмы онкогенеза и таргетной терапии. Молекулярная медицина. 2013; 5: 20-27.

# СИНДРОМ МЭН-1

- Продукт гена MEN1 — белок онко-супрессор (менин), который регулирует различные функции клеточного и геномного гомеостаза — модулирует активность ингибиторов клеточного цикла, а на ядерном уровне инактивирует факторы транскрипции и участвует в процессах репарации ДНК

# ГАСТРИНОМЫ — ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Ежегодная заболеваемость СЗЭ — 0,5-1,5 на 1.000.000
- Заболеваемость синдромом МЭН-1 — 0,2-2 на 1.100.000
- Среди язвенных поражений желудка и ДПК СЗЭ составляет 0,1-1%
- Обычный возраст больных 41-53 года, без явных гендерных различий



# ГАСТРИНОМЫ

- Наиболее частая локализация: стенка ДПК (60-80%) и ПЖ (20-40%), реже возможны другие локализации: яичники, печень, желчные пути, желудок, почечная капсула и тощая кишка, возможен мультифокальный рост
- Имеются описания единичных случаев локализации гастрин-продуцирующих опухолей в желудочке сердца и легких

# ГАСТРИНОМЫ

- Около 80% гастрином локализуются в анатомической области, известной как «треугольник гастриномы» (gastrinoma triangle)
- Границами этого треугольника являются место слияния пузырного и общего желчных протоков, точка между средней и нижней третями ДПК и проекция зоны соединения головки и тела ПЖ

Gastrinoma triangle

**Figure 1** The Gastrinoma Triangle (of Stabile) is bound by the junction

# ГАСТРИНОМЫ

- Гастрин, вырабатываемый клетками опухоли, достигает париетальных клеток желудка посредством системного кровотока
- Длительная стимуляция гастрином париетальных клеток приводит к их повышенной пролиферации и гиперплазии и синтезу большого количества соляной кислоты (СК)

# ГАСТРИНОМЫ

- Происходит также гиперплазия ECL-клеток (энтерохромаффиноподобных клеток) с возможным развитием карцинодных опухолей желудка 2 типа (ECL-клеточные карциноиды; ECLомы)
- Эти опухоли выявляются у 13-30% пациентов с СЗЭ, ассоциированным с синдромом МЭН-1 и только у 0-0.6% пациентов со спорадическими гастриномами

# ГАСТРИНОМЫ

- Гастроиномы помимо гастрина могут продуцировать ряд других гормонов и пептидов — панкреатический полипептид, соматостатин, инсулин, глюкагон, АКТГ, вазоактивный интестинальный пептид
- Клиническая значимость этой продукции, как правило, незначительная
- Однако, развитие эктопического кушингоидного синдрома — плохой прогностический фактор

Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap 32

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СЗЭ

- Клиническая картина СЗЭ определяется гиперсекрецией СК
- Локализация гастриномы (дуоденальная или панкреатическая) не имеет существенного влияния на характер симптомов



# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СЗЭ

- Частота клинических проявлений по данным Национального института здоровья США, а в скобках — разброс литературных данных (материал взят из пособия: Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева Д. Т., Великанов Е. В., Терещенко С. Г., Баева Т. А. Синдром Золлингера-Эллисона. Пособие для врачей. М., 2016; 48 стр.)



# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СЗЭ

- 1) Абдоминальный болевой синдром — 75% (26-98%)
- 2) Диарея — 73% (17-73%)
- 3) Изжога — 44% (0-56%)
- 4) Тошнота — 30% (8-37%)
- 5) Рвота — 25% (26-51%)
- 6) Кровотечения — 24% (8-75%)
- 7) Перфорация — 5% (5-18%)
- 8) Стриктуры пищевода — 4% (4-6%)

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СЗЭ

- Абдоминальный болевой синдром обычно не отличается от такового при классической ЯБ, но может проявляться более частыми обострениями и быть рефрактерным с стандартной терапии
- Большинство пациентов с СЗЭ являются Н. р.-негативными (50-90%) и не имеют длительного приема НПВП в анамнезе
- Условной особенностью СЗЭ являются эпизоды рвоты кислым желудочным содержимым на высоте болей
- По мере прогрессирования СЗЭ боли могут приобретать постоянный характер

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СЗЭ

- В настоящее время при СЗЭ локализация язвенного поражения типична для ЯБ (постбульбарные язвы и язвы тонкой кишки встречаются редко)
- Множественность язв также перестала быть характерной для СЗЭ

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СЗЭ

- Диарея — почти столь же частый симптом, как и болевой, и у 10% больных на первом этапе может быть единственным проявлением болезни
- Причины диареи — гиперпродукция СК, которая оказывает прямое разрушающее действие на СО тонкой кишки; СК индуцирует развитие компенсаторной секреторной диареи; при низких значениях pH в ДПК и начальных отделах тощей кишки сохраняется активность пепсина, обладающего детергентными свойствами по отношению к энтероцитам

# Синдром Золлингера-Эллисона (гастринома)



# МЭН-1

О сочетании СЗЭ и МЭН-1 можно думать при выявлении следующих клинических признаков:

1. Нефролитиаз и почечные колики в анамнезе (47%)
2. Более ранний возраст дебюта заболевания (средний возраст дебюта — 34 года)
3. Отягощенный по эндокринопатиям семейный анамнез (72%)

# МЭН-1

4. Гиперпаратиреоз (88-94%);
5. Заболевания гипофиза (31-60%);
6. Карциноидные опухоли тонкой кишки, желудка, бронхов, вилочковой железы (6-30%)
7. Другие функционально-активные НЭО ПЖ (6-16%)



# ОСЛОЖНЕНИЯ СЗЭ

- Язвенное кровотечение
- Перфорация кишки
- Пенетрация
- Частое развитие ГЭРБ с тяжелым эрозивно-язвенным рефлюкс-эзофагитом



# ОПУХОЛЕВАЯ ПРОГРЕССИЯ ПРИ СЗЭ

- Метастазирование — чаще всего в регионарные лимфатические узлы, печень и кости (таз, лопатки, рёбра), реже — в брюшину, селезёнку и средостение
- Предиктор метастазов в печень — локализация гастриномы более 3 см в ПЖ

# Синдром Золлингера-Эллисона

- **Варианты клинического развития:**

1. Агрессивный (злокачественное течение)  
— 25% — 10-ти летняя выживаемость  
— 30%
2. Неагрессивный (условно доброкачественное течение) — 75% — 10-ти летняя выживаемость — 96%.  
В 25% — входит в состав множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1, или синдром Вернера)

# ДИАГНОСТИКА ГАСТРИНОМ

Подозрение на СЗЭ

Уровень сывороточного гастрина в пределах нормы

СЗЭ маловероятен

Определение уровня сывороточного гастрина

Повышение уровня сывороточного гастрина

СЗЭ вероятен

Отмена ИПП не менее чем на неделю

Определение pH желудочного сока;  
повторное определение уровня сывороточного гастрина

pH  $\leq 1,5$ ; сывороточный гастрин  $>1000$  пг/мл

СЗЭ

pH  $\leq 1,5$ ; сывороточный гастрин 150–1000 пг/мл

СЗЭ вероятен

pH  $>1,5$

СЗЭ маловероятен

48-часовая  
внутрижелудочная pH-метрия

Непрерывное  
кислотообразование;  
выраженное  
защелачивание с pH  $<1$ ;  
отсутствие  
ощелачивающего  
действия пищи

СЗЭ

pH 1,0–1,5;  
выражено  
ощелачивающее  
действие пищи;  
эпизоды спонтанного  
ночного  
защелачивания

СЗЭ маловероятен

Provokatsionnyy test  
s sekretinom

Повышение  
уровня  
сывороточного  
гастрина  
 $\geq 120$  пг/мл

СЗЭ

Повышение  
уровня  
сывороточного  
гастрина  
 $<120$  пг/мл

СЗЭ маловероятен

Определение БУЖС

БУЖС  $\geq 15$  мэкв/ч  
(или  $\geq 5$  мэкв/ч  
после  
частичной резекции  
желудка)

СЗЭ

БУЖС  $<15$  мэкв/ч  
(или  $<5$  мэкв/ч  
после  
частичной резекции  
желудка)

СЗЭ маловероятен

# ДИАГНОСТИКА СЗЭ

- Увеличение содержания гастрина в сыворотке крови (более 1000 пг/мл при N до 150 пг/мл)
- Увеличение уровня гастрина возможно также у больных атрофическим гастритом, пернициозной анемией, хронической почечной недостаточностью, на фоне лечения ИПП или после ваготомии, но оно обычно не достигает столь высокого уровня

# ДИАГНОСТИКА СЗЭ

- 24-часовая внутрижелудочная pH-метрия (позволяет оценить уровень кислотообразования как натощак, так и после еды)
- При СЗЭ характерен непрерывный тип кислотообразования, pH-грамма имеет малый размах колебаний, pH не превышает 1, чаще варьирует от 0,2 до 0,5 и отсутствует ощелачивающее действие пищи
- Достаточно характерными является наличие большого количества кислых рефлюксов в пищевод — при развитии ГЭРБ

# ДИАГНОСТИКА СЗЭ

- Исследование базальной секреции соляной кислоты — уровень более 15 мэкв/ч типичен для СЗЭ
- ФЭГДС — выявляет утолщенные складки СО желудка как отражение гиперпластических процессов; выявляется в 94% случаев

# ДИАГНОСТИКА СЗЭ

- В копрограмме — стеаторея как результат инактивации панкреатических ферментов (липазы и фосфолипазы) при низких значениях внутрипросветного pH в ДПК
- Также происходит преципитация ряда жёлчных кислот с нарушением формирования мицелл, что тоже усугубляет всасывание жиров



# МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

- КТ и МРТ — имеют ограниченное значение (при гастриномах менее 1 см — чувствительность метода 20%, более 4 см — более 50%), но важны для диагностики метастазов (печень, кости)
- Сцинтиграфия рецепторов к соматостатину (СРС) с использованием  $^{111}\text{In}$ -пентетреотида и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (чувствительность — более 70%)

# МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

- Эндоскопическое УЗИ
- Селективная абдоминальная ангиография —  
высококчувствительный, но весьма  
инвазивный метод
- ПЭТ с использованием аналогов  
соматостатина, меченого  $^{68}\text{Ga}$
- Лапароскопии и интраоперационное  
УЗИ

# ДИАГНОСТИКА МЭН-1

- При подозрении на МЭН-1 — определение уровня хромогранина А
- Повышение его уровня выше 10 нмоль/л (норма — 4,5 нмоль/л) указывает на наличие синдрома МЭН-1
- Чем выше уровень хромогранина А, тем хуже прогноз\*
- Молекулярно-генетическое исследование — выявления мутаций в гене MEN1

\* Ardill JE, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10(4):459-62.

# ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРИНОМ

- Радикальный метод — хирургическое удаление опухоли (в 50% случаев практическое излечение — нет рецидива в течение 10 лет)\*
- Приём ИПП с целью снизить БУЖС менее 10 мэкв/ч до момента следующего приема препарата (60-120 мг/сутки омепразола и выше — в два приёма) — контроль с помощью 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии

# ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРИНОМ

- Попытки стабилизировать рост опухоли — использование аналогов соматостатина (в том числе, пролонгированного действия), альфа-интерферона и их комбинация
- Таргетные ингибиторы рецепторов с тирозинкиназной активностью

Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: молекулярные механизмы онкогенеза и таргетной терапии. Молекулярная медицина. 2013; 5: 20-27. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the Antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of Metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. J Clin Oncol. 2003; 21:2689-96.

# **СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ**

# Первичный гиперпаратиреоз (E21.0)

- Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желёз (ОЩЖ)
- ПГПТ проявляется полиорганными нарушениями различной степени выраженности

# ПГПТ

- ПГПТ в 85 — 90% случаев представлен солитарной аденомой ОЩЖ
- В 5-10% случаев — множественными аденомами или гиперплазией нескольких или всех ОЩЖ
- В 1% случаев — раком ОЩЖ
- В 90-95% случаев ПГПТ является спорадическим, около 5-10% составляют наследственные формы, которые проявляются изолированной патологией ОЩЖ или протекают в сочетании с другими компонентами генетически детерминированных синдромов



# ГЕНЕТИКА ПГПТ

Обычно имеют место соматические мутации в генах MEN1 (наиболее частая мутация — 35% случаев), реже — в генах CDC73, CASR или ингибиторов циклин-зависимых киназ CDKIs, в генах EZH2, POT1

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) ассоциирован с мутациями в гене-супрессоре опухолевого роста MEN1

# ГЕНЕТИКА ПГПТ

Синдром МЭН-2 (феохромоцитома, ПГПТ, медуллярный рак щитовидной железы) — связан с мутациями протоонкогена RET

Синдром МЭН-4 (ПГПТ, опухоль аденогипофиза, опухоли репродуктивных органов и надпочечников) развивается вследствие мутации ингибитора циклин-зависимой киназы CDNK1B

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПГПТ

- В общей популяции распространенность ПГПТ составляет в среднем 0,86-1%
- ПГПТ может встречаться во всех возрастных группах, включая детей и подростков, но частота возникновения ПГПТ увеличивается с возрастом, и средний возраст на момент постановки диагноза составляет 54-59 лет

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПГПТ

- Большинство пациентов при спорадическом ПГПТ — женщины в постменопаузе с развитием заболевания в течение первого десятилетия после наступления менопаузы
- Соотношение мужчин и женщин в среднем 1:3

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПГПТ

- По данным шведских исследований, распространенность ПГПТ среди взрослых лиц обоих полов старше 18 лет составляла примерно 1% от всего взрослого населения, возрастая до 2,1% в группе женщин в менопаузе (55-75 лет)
- По шотландским данным, в подавляющем большинстве случаев заболевание диагностировалось у лиц старше 40 лет и пик заболеваемости приходился на период 60-70 лет, соотношение женщины/мужчины возрастало от 2 (в возрасте 40-49 лет) до 4 (в период старше 80 лет)
- В результате заболеваемость ПГПТ составила в разные годы от 4,13 до 11,3 случаев на 10 000 человеко-лет
- В одном из последних исследований по эпидемиологии ПГПТ в Калифорнии были проанализированы данные о 15 234 пациентах с хронической гиперкальциемией, и установлено, что в 87% наблюдений причиной повышения кальция сыворотки крови являлся ПГПТ

# ЛГПТ

Симптомы со стороны костно-мышечной системы — выявляются в 50% случаев — боли в костях и суставах (чаще в мелких суставах кистей, стоп, позвоночнике), часто летучего, непостоянного характера, деформация суставов и их разболтанность, патологические переломы, кариес и выпадение зубов, миопатии, подагра, хондрокальциноз, деформации скелета, нарушение походки («утиная»)

# ПГПТ

- Симптомы со стороны мочевыделительной системы (20% больных): жажда, полиурия, щелочная реакция мочи (связана с вызываемой ПТГ относительной неспособностью почек продуцировать ионы водорода), снижение скорости клубочковой фильтрации и концентрационной способности почек, нефрокальциноз, МКБ
- При длительном течении заболевания доминируют нефрокальциноз, прогрессирующая ХБП и вторичная артериальная гипертензия
- Камни при ПГПТ, как правило, двухсторонние, множественные, часто массивные, со склонностью к рецидиву и повышенный риск камнеобразования сохраняется в течение 10 лет после проведенного хирургического лечения по поводу ПГПТ

# ПГПТ

Симптомы со стороны центральной нервной системы  
— депрессия, быстрая психическая истощаемость, раздражительность, плаксивость, сонливость днем, нарушение сознания от оглушения до сопора и комы, иногда — параноидный и шизоидный синдромы, маниакально-депрессивный психоз (обычно проходят после лечения)

Считается, что при уровне общего кальция в сыворотке больше 3,5 ммоль/л может возникнуть возбуждение вплоть до психоза и нарушаться когнитивные функции, особенно у пожилых больных



# ПГПТ

Симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, аритмии, повышение чувствительности к сердечным гликозидам, при снижении объема циркулирующей крови может развиваться артериальная гипотония.

Поражение глаз: катаракта, отложение кальция в поверхностных слоях роговицы и передней пограничной пластинке.

Прочие проявления ПГПТ:

- кожный зуд, дерматиты, экзема;
- анемия;
- лихорадка (до 40 °С);
- часто отмечается снижение массы тела (может достигать 10-15 кг за 3-6 месяцев болезни);
- сочетание гиповолемии с гиперкоагуляцией может приводить к тромбозам различной локализации;
- при развитии кальциноза барабанной перепонки наблюдается снижение слуха.

# ПГПТ

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-пищеводный рефлюкс, запоры, язвенная болезнь (с локализацией в 12-перстной кишке, реже — в желудке, пищеводе, других отделах кишечника), протекающая с высоким уровнем желудочной секреции, кровотечениями, частыми обострениями и рецидивами; встречаются множественные язвы различной локализации, глубокие каллезные язвы, эрозивные гастриты и энтероколиты, панкреатит, холецистит

# ПГПТ

- Многие авторы считают, что гастродуоденальные язвы при ПГПТ встречаются в 10 раз чаще, чем частота ЯБ в популяции, однако по последним данным язвы желудка и 12-перстной кишки встречается при ПГПТ не так уж часто и преимущественно у молодых пациентов с синдромами МЭН-1 или МЭН-4, и сопутствующими гастрин-продуцирующими опухолями
- Противоречивы также данные о патогенетической взаимосвязи между ПТГ-опосредованной гиперкальциемией и повышенной секрецией гастрина

Клинические рекомендации "Первичный гиперпаратиреоз" М. 2020 Norton J.A. et al. Prospective study of surgery for primary Hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 (MEN1), and Zollinger-Ellison syndrome (ZES): long-term outcome of a more virulent form of HPT. Annals of surgery 2008;247(3):501

# ПГПТ

- Патогенетически воспалительные и структурные изменения в ПЖ в ассоциированы скорее с гиперкальциемией, чем непосредственно с ПГПТ
- Показано, что гиперкальциемия любой этиологии может приводить к развитию острого или хронического панкреатита

# ДИАГНОСТИКА ПГПТ

- Нуждаются в обследовании на гиперкальциемию пациенты с переломами в анамнезе (особенно — частыми и малотравматичными), с мочекаменной болезнью (особенно с двусторонними, множественными «коралловидными» камнями), с калькулезным холециститом, острым или хроническим панкреатитом, эрозивным гастритом, язвенной болезнью желудка и/или 2-перстной кишки, при резистентности к лечению и склонности к рецидивированию
- При сочетании мочекаменной болезни (МКБ), калькулезного холецистита и язвенной болезни вероятность ПГПТ значительно повышается
- Обследование на ПГПТ необходимо проводить близким родственникам пациентов с синдромами МЭН

# ДИАГНОСТИКА ПГПТ

- Гиперкальциемия, снижение уровня фосфора в крови и повышение выделения кальция и фосфора с мочой
- Повышение уровня щелочной фосфатазы (при поражении костей)

# УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО КАЛЬЦИЯ

## Уровень кальция повышают

- Анаболические стероиды
- Андрогены
- Витамин D
- Гидрохлортиазид
- Препараты лития

## Уровень кальция снижают

- Антиэпилептические препараты
- Петлевые диуретики
- Бисфосфонаты

# ДИАГНОСТИКА ПГПТ

- При впервые выявленной гиперкальциемии необходимо определить ионизированный кальций или исследовать количество альбумина для расчета скорректированного кальция по формуле:

$$\text{Скорректированный Са} = \text{Общий Са} \\ (\text{ммоль/л}) + 0,02 (40 - \text{альбумин (г/л)})$$



# ДИАГНОСТИКА ПГПТ

Причины нормокальциемического ПГПТ:

- почечная недостаточность
- нарушение всасывания кальция в кишечнике, синдром мальабсорбции
- гипо- и авитаминоз витамина D
- начальная стадия симптомного ПГПТ (может иметь место транзиторная гиперкальциемия)

# ДИАГНОСТИКА ПГПТ

Методами первой линии  
инструментальной диагностики  
при ПГПТ являются УЗИ  
и радионуклидные исследования  
(сцинтиграфия с использованием  
радиоактивного технеция ( $^{99m}\text{Tc}$ ))

Методы второй линии диагностики  
— МСКТ с контрастным усилением,  
МРТ, 4D КТ, ПЭТ, ПЭТ-КТ

**БЛАГОДАРЮ  
ЗА ВНИМАНИЕ!**