



Г. С. Маслова

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

## Особливості оцінки чинників ризику виникнення ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на хронічні лейкемії

**Мета** — проаналізувати провідні чинники ризику формування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони (ГДЗ) у хворих на хронічні лейкемії.

**Матеріали та методи.** Обстежено 57 хворих на хронічні лейкемії перед першим курсом поліхіміотерапії (ПХТ). Визначали наявність інфекції *Helicobacter pylori*, концентрацію N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) у сироватці крові та рівень її екскреції із сечею, вміст фукози, зв'язаної і незв'язаної з білком, у сироватці крові та рівень екскреції фукози із сечею.

**Результати.** Наявність хронічних захворювань слизової оболонки (СО) ГДЗ в анамнезі виявлено у 25 (43,8%), інфекцію *H. pylori* — у 39 (68,4%) хворих на хронічні лейкемії. У динаміці ПХТ ерозивно-виразкові ураження СО ГДЗ діагностовано у 19 (33,3%) пацієнтів, з них 17 (89,%) були інфіковані *H. pylori*. Розвиток ерозивно-виразкових уражень СО ГДЗ супроводжувався підвищенням концентрації NANA та одночасним зменшенням вмісту фукози.

**Висновки.** Чинниками ризику виразкоутворення можна вважати наявність в анамнезі хронічних кислотозалежних захворювань, інфекцію *H. pylori*, порушення резистентності слизового бар'єра ГДЗ, яке характеризується підвищеною деградацією сіалопротеїнів, зменшенням синтезу фукопротеїнів. Чинники ризику реалізуються за умови включення до складу ПХТ глюкокортикоїдів. Пацієнтам групи ризику до призначення ПХТ необхідно проводити діагностику інфекції *H. pylori* та її ерадикацію.

**Ключові слова:** хронічні лейкемії, ерозивно-виразкові ураження, гастродуоденальна зона, поліхіміотерапія.

Однією із найважливіших проблем, які виникають при специфічному лікуванні хронічних лейкемій (ХЛ), є розвиток токсичних уражень різних органів і систем [5, 7, 12], зокрема шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [8, 9]. Формування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони (ГДЗ) можуть бути чинником, який лімітує проведення поліхіміотерапії (ПХТ) у повному обсязі [9, 12, 13]. Чітке дотримання доз і режимів введення цитостатиків дає змогу досягти клініко-гематологічної ремісії, поліпшити показники виживаності пацієнтів [5, 7, 12].

Згідно з даними клінічних досліджень [7], у хворих на ХЛ, за даними біопсії СО тіла, кардіального та антрального відділів шлунка, виявля-

ють неспецифічні атрофічні зміни різного ступеня тяжкості, фіброз і склероз підслизового шару, зменшення товщини СО шлунка (СОШ) [15].

За умов прогресування онкогематологічного процесу має місце зниження резистентності слизового бар'єра ГДЗ, яке можна вважати одним з важливих чинників виразкоутворення [3, 4, 6, 14, 17, 18]. Наявність анемічного та інтоксикаційного синдромів та їх вираженість потенціюють гіпоксію, погіршують мікроциркуляцію у СОШ та дванадцятипалій кишці (СО ДПК), пригнічують репаративні можливості епітелію [14, 20]. Цитостатичні препарати, які входять до складу схем ПХТ, можуть виявляти безпосередню ушкоджувальну дію на СО ШКТ [5, 12], а також призводити до поглиблення порушень захисних властивостей слизового бар'єра. Таким чином, у хворих на ХЛ під час проведення спе-

цифічного лікування реалізуються чинники ризику, які могли мати місце до прогресування онкогематологічного процесу і початку ПХТ. Загально визнаними чинниками «агресії» вважають стрес, хлористоводневу кислоту, пепсин, ліпазу, жовч, інфекцію *Helicobacter pylori*, ішемію [1, 2, 6, 12, 13, 17, 19, 20]. Відкриття *H. pylori* та його ролі у патогенезі запально-деструктивних процесів у СОШ і СО ДПК сприяло перевороту у сучасній гастроентерології [4, 10, 11, 16]. Так, дуоденальні виразки у 80–98 %, а виразки шлунка — більше ніж у 70 % випадків асоціюються з гелікобактерною інфекцією [10]. Механізм формування уражень СО ГДЗ у цьому випадку полягає у пошкодженні цілісності клітин епітелію, порушенні їх клітинного циклу за рахунок змін імунної відповіді з підвищенням експресії чинників хемотаксису, що супроводжується інфільтрацією СО лімфоцитами [4, 8–10, 13, 14, 16].

У хворих онкогематологічного профілю до проведення ПХТ рівень інфікованості *H. pylori* становить до 75 %, що збігається із середніми статистичними показниками у пацієнтів гастроентерологічних клінік [15]. Однак після проведення цитостатичного лікування в стадії клініко-гематологічної ремісії спостерігається тенденція до зниження частоти контамінації *H. pylori* до 50 % при зростанні частоти з 7,7 % у дебюті гемобластозу до 13,0 % після специфічного лікування.

Таким чином, потребують детального вивчення чинники ризику виникнення уражень СО верхніх відділів ШКТ для проведення своєчасної профілактики їх розвитку.

Мета дослідження — проаналізувати провідні чинники ризику формування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на хронічні лейкомії.

### Матеріали та методи

Обстежено 57 (31 (54,4 %) чоловік та 26 (45,6 %) жінок віком 37–69 років) хворих на ХЛ, які перебували на лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського: 18 пацієнтів із множинною мієломою, 26 — з В-клітинним хронічним лімфолейкозом, 13 — з неходжкінськими злюкисними лімфомами.

До дослідження залучали хворих на ХЛ перед початком проведення першого курсу ПХТ, загальний стан за ECOG — 0–І. ПХТ: В-клітинний хронічний лімфолейкоз — курси СОР (циклофосфан, преднізолон, вінкрисдин), ФС (флударабін, циклофосфан), множинна мієлома — курси МР (мелфалан, преднізолон), МРТ (мелфалан, преднізолон, талідомід), Суcl-Thal-Dex (ци-

клофосфан, талідомід, дексаметазон), VAD (вінкристин, адріаміцин, дексаметазон); неходжкінські злюкисні лімфоми — курс згідно з режимом СНОР (циклофосфан, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізолон).

До контрольної групи залучено 18 здорових осіб (10 чоловік і 8 жінок, середній вік —  $(20,2 \pm 1,9)$  року).

Для профілактики ерозивно-виразкових уражень ГДЗ пацієнтам під час прийому цитостатичних препаратів призначали інгібітори протонної помпи: омепразол у дозі 20 мг/добу, ланзопразол — 30 мг/добу, пантопразол — 40 мг/добу.

Проводили спостереження за пацієнтами під час проведення першого курсу ПХТ.

Наявність гелікобактерної інфекції діагностували гістоморфологічно та за допомогою експрес-тесту визначення антигену *H. pylori* у фекаліях (Cito-test *Helicobacter pylori* Ag, компанія «Фармаско», Україна), що має високу чутливість (92,4 %) та специфічність (91,9 %), порівняно з такими уреазного дихального тесту. Стан слизового бар'єра ГДЗ вивчали шляхом визначення концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові та рівня її екскреції із сечею, а також фукози, зв'язаної і незв'язаної з білком, у сироватці крові та рівень екскреції фукози із сечею до проведення ПХТ.

За умов виникнення больового синдрому в епігастральній ділянці проводили фіброгастродуоденоскопію за допомогою апарата GIF-XP-20 (Olympus, Японія). Оцінювали наявність в анамнезі захворювань верхніх відділів ШКТ (гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка (ВХШ) та дванадцятипалої кишки (ВХДПК)), інфікованість *H. pylori*, частоту розвитку диспепсичного синдрому, ерозивно-виразкових уражень СО ГДЗ у динаміці ПХТ.

### Результати та обговорення

За результатами аналізу даних анамнезу у 25 (43,8 %) хворих на ХЛ перед початком ПХТ виявлено наявність хронічних захворювань верхніх відділів ШКТ: ГЕРХ — у 10 (17,5 %), хронічний гастрит — у 6 (10,5 %), ВХШ і ВХДПК — у 9 (15,7 %) пацієнтів, що можна вважати потенційним чинником ризику формування ерозивно-виразкових уражень СО ГДЗ у зв'язку зі зниженням її захисних властивостей.

Наявність *H. pylori*-інфекції до введення препаратів цитостатичного та антибактеріального ряду виявлено у 39 (68,4 %) хворих на ХЛ.

Ерозивно-виразкові ураження верхніх відділів ШКТ діагностовано у 19 (33,3 %) пацієнтів

(ерозії шлунка та дванадцятипалої кишки, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки), із них 17 (89%) були інфіковані *H. pylori*. Таким чином, ризик розвитку ерозивно-виразкових уражень СО ГДЗ серед *H. pylori*-негативних пацієнтів виявлено в 11,1%, а серед *H. pylori*-позитивних — у 43,6% хворих.

У динаміці проведення ПХТ у 49 (85,9%) пацієнтів відзначено розвиток диспепсичного синдрому (таблиця). Найчастішими скаргами хворих були зниження апетиту, нудота, зміни смаку, які виникали на 2-гу—3-тю добу після введення цитостатиків і тривали 5—7 днів після завершення ПХТ, за умов відсутності формування у пацієнтів ерозивно-виразкових уражень СОШ і СОДПК.

Біль в епігастральній ділянці живота мав місце у 21 (36,8%) пацієнта, з них у 17 (80,9%) він супроводжувався розвитком ерозивно-виразкових уражень СОШ і СОДПК. Розвиток больового синдрому спостерігали на 4—5-ту добу після початку ПХТ, він посилювався на 7-му—10-ту добу за умов формування виразкоутворення. У 4 (19,1%) хворих біль не супроводжувався ураженнями СОШ і СОДПК, у них відбувалося поступове зменшення інтенсивності та повне зникнення диспепсичних симптомів на 7-му—10-ту добу після ПХТ. Таким чином, появу больового симптому можна вважати тривожним симптомом, що свідчить про високу ймовірність формування ушкоджень СО верхніх відділів ШКТ і потребує проведення фіброгастроуденоскопії.

Тяжкість і дискомфорт в епігастральній ділянці живота турбував 28 (49,1%) пацієнтів, без статистично значущої різниці між пацієнтами з

ерозивно-виразковими ураженнями та без таких. На печію скаржилися 13 (22,8%) хворих, 10 (76,9%) із них мали ГЕРХ в анамнезі.

На частоту формування деструктивних процесів у СОШ і СОДПК впливало включення до складу ПХТ глюкокортикоїдів, які володіють ульцерогенним ефектом за рахунок ряду патогенетичних механізмів [4, 16]:

- 1) пригнічення продукції простагландинів;
- 2) зменшення вмісту білкових компонентів у захисному мукоїдному шарі СО ГДЗ;
- 3) пригнічення проліферації клітин ШКТ, що призводить до зниження проліферативного потенціалу СОШ і СОДПК.

У всіх пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями СОШ і СОДПК у схему лікування входили глюкокортикоїди — преднізолон, дексаметазон. Прийом глюкокортикоїдів у дозах і режимах, які застосовуються у програмному лікуванні хворих на ХЛ, створює належні умови для формування ерозивно-виразкових уражень у СО ГДЗ, особливо за умов їх комбінації із цитостатиками, які володіють безпосередньою токсичною дією на всі клітини, котрі швидко проліферують, зокрема на клітини епітелію верхніх відділів ШКТ [8, 9, 13, 14].

Таким чином, наявність хронічних захворювань верхніх відділів ШКТ та інфекція *H. pylori* є важливими чинниками ризику формування як диспепсичного синдрому, так і ерозивно-виразкових уражень у хворих на ХЛ у динаміці проведення ПХТ, що може бути пов'язано зі зменшенням захисних властивостей слизового бар'єра у цих пацієнтів [9, 14]. З цієї точки зору особливого значення набуває виявлення порушень резистентності СОШ і СОДПК до проведення ПХТ для оцінки ймовірності виразкоутворення і призначення відповідної медикamentозної профілактики.

У пацієнтів, у яких проведення специфічної ПХТ супроводжувалось розвитком ерозивно-виразкових уражень СО ГДЗ, відзначено підвищення концентрації NANA в сироватці крові та рівня її екскреції із сечею відповідно в 1,3 разу ((2,54 ± 0,11) проти (1,94 ± 0,12) ммоль/л) і в 1,4 разу ((3,01 ± 0,12) проти (2,15 ± 0,14) ммоль/добу) порівняно із показниками практично здорових осіб (p < 0,05). У цих пацієнтів спостерігали зменшення концентрації фукози у сироватці крові та рівня її екскреції із сечею порівняно з нормою відповідно у 2,1 разу ((0,27 ± 0,04) проти (0,57 ± 0,14) ммоль/л) і в 1,9 разу ((0,81 ± 0,10) проти (1,56 ± 0,09) ммоль/добу; p < 0,05). Таким чином, зниження резистентності слизового бар'єра із підвищеною деградацією сіалопротеї-

Таблиця. Частота розвитку диспепсичних симптомів у хворих на хронічні лейкозії під час поліхіміотерапії

Симптом	Частота
Зниження апетиту	41 (71,9%)
Нудота	23 (40,4%)
Блювота	4 (7,02%)
Зміна та втрата смаку	46 (80,7%)
Біль у епігастральній ділянці живота	21 (36,8%)
Тяжкість і дискомфорт в епігастральній ділянці живота	28 (49,1%)
Печія	13 (22,8%)
Відрижка кислим	5 (8,8%)

дів та зниженою продукцією фукопротеїдів можна вважати важливим чинником ризику формування ерозивно-виразкових уражень ГДЗ у хворих на ХЛ у динаміці ПХТ.

У хворих на ХЛ, у яких проведення ПХТ не призвело до виникнення ерозивно-виразкових уражень СО ГДЗ, виявлено менший ступінь порушень резистентності слизового бар'єра. Так, концентрація NANA в сироватці крові та рівень її екскреції із сечею становили ( $2,39 \pm 0,14$ ) і ( $2,76 \pm 0,13$ ) ммоль/добу відповідно, вміст фукози у сироватці крові та рівень її екскреції із сечею — ( $0,41 \pm 0,08$ ) і ( $1,11 \pm 0,09$ ) ммоль/добу відповідно ( $p > 0,05$ ) порівняно з показниками практично здорових осіб. Проте навіть за відсутності ерозивно-виразкових уражень під час ПХТ у хворих на ХЛ виявлено тенденцію до підвищення деградації сіалопротеїнів та зниження синтезу фукопротеїнів, що, ймовірно, може бути пов'язане з онкогематологічним процесом, вираженістю інтоксикаційного та анемічного синдромів.

## Висновки

Таким чином, наявність онкогематологічного захворювання супроводжується пригніченням анаболічних та посиленням катаболічних процесів слизу, порушеннями регенераторних можливостей епітелію, мікроциркуляторними змінами у СОШ і СОДПК, що призводить до зниження резистентності слизового бар'єра із підвищенням ризику виразкоутворення. Наявність хронічних захворювань верхніх відділів ШКТ та *H. pylori*-інфекції можна вважати важливими чинниками ризику формування ерозивно-виразкових уражень СО ГДЗ, які супроводжуються максимально вираженими деструктивними змінами у захисному слизі. Ймовірність реалізації виразкоутворення залежить від включення до складу ПХТ глюкокортикоїдів, що потребує у пацієнтів групи ризику призначення подвійних доз інгібіторів протонної помпи. Хворим на ХЛ за наявності *H. pylori*-інфекції до початку ПХТ необхідно провести ерадикаційну терапію для профілактики виникнення ерозивно-виразкових уражень СОШ і СОДПК.

## Список літератури

1. Авраменко А.А. Хеликобактериоз. — Одеса: Фотосинтеза, 2004. — 326 с.
2. Белова Е.В., Вахрушев Я.М. Характеристика агрессивно-протективных факторов при эрозивном поражении слизистой оболочки гастроуденальной зоны // Тер. арх. — 2002. — Т. 74, № 2. — С. 17—20.
3. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Шабанова Г.Ж., Щербина Н.Н. Особенности язвенной болезни, не связанной с *Helicobacter pylori* // Тер. архив. — 2002. — Т. 74, № 2. — С. 24—27.
4. Детярева И.И. Заболевания органов пищеварения. — К.: Демос, 2000. — 321 с.
5. Клиническая гематология: Руководство для врачей / Под ред. А.Н. Богданова и В.И. Мазурова. — СПб: Фолиант, 2008. — 488 с.
6. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 3. — С. 12—16.
7. Лосева М.И., Поспелова Т.И. и др. Полиорганная патология у больных гемобластомами в отдаленном периоде лечения // Тер. архив. — 1999. — Т. 71, № 7. — С. 39—42.
8. Маслова Г.С. Патогенетичні механізми розвитку ерозивно-виразкових уражень гастроуденальної зони у хворих на гострі гемобластози // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. акад. — 2009. — Т. 9, вип. 3. — С. 159—162.
9. Маслова А.С. Эрозивно-язвенные поражения гастроуденальной зоны у больных лейкоемиями: патогенез и лечение // Щорічні терапевтичні читання: сучасна терапія і її узагальнююча роль в клініці внутрішніх хвороб: Матер. наук.-практ. конф., 9—10 квітня 2009 р. — Харків, 2009. — С. 133.
10. Передерий В.Г., Ткач С.М., Кузенко Ю.Г., Скопиченко С.В. Кислотозависимые заболевания. Современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с ГЭРБ, пептическими язвами, НПВП-гастропатиями, функциональной диспепсией и другими гиперсекреторными состояниями. — К.: Твіса ЛТД, 2008. — 425 с.
11. Передерий В.Г., Ткач С.М. Маастрихтский консенсус IV — 2010: основные положения и их актуальность для Украины // Сучасна гастроентерол. — 2011. — № 6 (62). — С. 133—136.
12. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. — 4-е изд. — М.: Ньюмед, 2007. — 1275 с.
13. Скрипник І.М., Маслова Г.С. Морфологічний стан органів системи травлення при онкогематологічних захворюваннях // Гастроентерологія: Міжвід. зб. — 2007. — Вип. 38. — С. 127—134.
14. Скрипник І.М., Маслова Г.С. Профілактика ерозивно-виразкових уражень гастроуденальної зони як важлива складова комплексної супровідної терапії хворих на гемобластози // Новітні медицини і фармації: гастроентерол. — 2008. — № 239. — С. 42—44.
15. Солдатова Г.С., Янушевич Л.А., Ефремова Н.В. и др. Особенности хеликобактерной инфекции у больных гемобластомами в период клинико-гематологической ремиссии // Тез. VII съезда общества гастроэнтерологов России, посвященного 40-летию Всесоюз. НИИ гастроэнтерологии — Центрального НИИ гастроэнтерологии (Москва, 20—23 марта 2007 г.). — М., 2007. — С. 414—415.
16. Харченко Н.В., Бабак О.Я. Гастроентерология. — К., 2007. — 720 с.
17. Allen A., Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2005. — Vol. 288. — P. 1—19.
18. Atuma C., Strogala V., Allen A. et al. The adherent gastric mucus gel layer: thickness and physical state in vivo // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2005. — Vol. 280. — P. 922—929.
19. Ham M., Kaunitz J.D. Gastroduodenal defense // Curr Opin Gastroenterol. — 2007. — Vol. 23. — P. 607—616.
20. Montrose M.N., Yasutada A., Takeuchi K. et al. Gastroduodenal mucosal defense / Ed. by L.R. Johnson. — New York: Academic Press, 2006. — P. 1259—1291.



А. С. Маслова

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

## Особенности оценки факторов риска возникновения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных хроническими лейкомиями

**Цель** — проанализировать ведущие факторы риска формирования эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны (ГДЗ) у больных с хроническими лейкомиями (ХЛ).

**Материалы и методы.** Обследовано 57 больных с ХЛ перед первым курсом полихимиотерапии (ПХТ). Определяли наличие инфекции *Helicobacter pylori*, концентрацию N-ацетилнейраминовой кислоты (NANA) в сыворотке крови и уровень ее экскреции с мочой, содержание фукозы, связанной и несвязанной с белком, в сыворотке крови, и уровень экскреции фукозы с мочой.

**Результаты.** Наличие хронических заболеваний слизистой оболочки (СО) ГДЗ в анамнезе выявлено у 25 (43,8%), инфекцию *H. pylori* — у 39 (68,4%) больных с ХЛ. В динамике ПХТ эрозивно-язвенные поражения СО ГДЗ диагностированы у 19 (33,3%) пациентов, из них 17 (89,0%) были инфицированы *H. pylori*. Развитие эрозивно-язвенных поражений СО ГДЗ сопровождалось повышением концентрации NANA и одновременным снижением содержания фукозы.

**Выводы.** Факторами риска язвообразования можно считать наличие в анамнезе хронических кислото-зависимых заболеваний, инфекцию *H. pylori*, нарушение резистентности слизистой барьера ГДЗ, характеризующееся повышенной деградацией сиалопротеинов, сниженным синтезом фукопротеинов. Факторы риска реализуются при условии включения в состав ПХТ глюкокортикоидов. Пациентам группы риска до назначения ПХТ необходимо проводить диагностику инфекции *H. pylori* и ее эрадикацию.

**Ключевые слова:** хронические лейкомии, эрозивно-язвенные поражения, гастродуоденальная зона, полихимиотерапия.

G. S. Maslova

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

## Specific assessment of risk factors of the onset of gastroduodenal erosive and ulcerative lesions in patients with chronic leukemia

**Objective** — to perform the analysis of the leading risk factors for the formation of the gastroduodenal zone (GDZ) erosive and ulcerative lesions in patients with chronic leukemia (CL).

**Materials and methods.** The study involved 57 patients with HL, before the first polychemotherapy (PCT) course. The following evaluations have been performed: the presence of *Helicobacter pylori* (HP) infection, the N-acetylneuraminic acid (NANA) levels in serum and the level of its excretion in the urine, protein-bound and unbound fucose concentration in blood serum and fucose urinary level.

**Results.** The presence of chronic diseases of the GDZ mucosa in medical history was found in 25 pts (43.8%), HP infection — in 39 (68.4%) pts with HL. In the dynamics of PCT erosive and ulcerative lesions of GDZ mucosa were diagnosed in 19 (33.3%) pts, 17 (89%) of which were infected with HP. The development of erosive and ulcerative lesions of GDZ mucosa was accompanied with the increased concentration of NANA, and simultaneous decreased fucose levels.

**Conclusions.** The risk factors for ulceration can be considered a history of chronic acid disorders, HP infection, impaired GDZ mucosal barrier resistance, which is characterized by the increased sialoprotein degradation, reduced fucoprotein synthesis. The risk factors were realized under the conditions when the glucocorticoids are included into the PCT. Patients at risk group should be diagnosed on the presence of HP infection, followed by its eradication before starting PCT.

**Key words:** chronic leukemia, erosive and ulcerative lesions, gastroduodenal zone, polychemotherapy.

### Контактна інформація

Маслова Ганна Сергіївна, к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 1  
36011, м. Полтава, вул. Т. Шевченка, 23  
E-mail: maslova1708@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 10 серпня 2015 р.