

На правах рукописи

Титаева Анастасия Андреевна

**ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ  
АКРОМЕГАЛИЕЙ**

14.01.28 – Гастроэнтерология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Белоусова Елена Александровна**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук

**Терещенко Сергей Григорьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Федоров Евгений Дмитриевич** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Научно-исследовательский институт клинической хирургии, Научно-исследовательская лаборатория хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, главный научный сотрудник

**Низов Алексей Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава РФ, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой

**Ведущее учреждение:** ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова ДЗМ»

Защита диссертации состоится «\_\_»\_\_\_\_\_ 2019 г. в 13:00 на заседании Диссертационного совета Д 208.040.10 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность и степень разработанности темы**

Акромегалия- заболевание, этиологическим фактором которого является избыточное образование соматотропного гормона (СТГ) аденогипофизом после завершения физиологического роста организма, и характеризующееся патологическим ростом органов и тканей и рядом органных и метаболических нарушений (Дедов И.И., 2013).

СТГ, выделяясь в избыточном количестве в гипофизе, действует на все органы и ткани опосредованно через инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), вырабатываемый в печени.

Из литературы известно множество исследований, посвященных тому, как повышение СТГ влияет на различные органы и ткани: сердечно-сосудистую, репродуктивную, опорно-двигательную системы. Причинами смерти больных являются осложнения акромегалии: сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Ritvonen E.,2015; Ramos-Levi A.M., 2017).

При акромегалии в различных исследованиях было показано повышение частоты колоректального рака, однако данные варьировали от 2-х до 14-кратного увеличения (Delhougne B.,1995, Colao A., 2004, Melmed S., 2001). Результаты гистологического исследования материалов новообразований толстой кишки свидетельствуют о преобладании аденоматозных полипов, а также рака толстой кишки (Rokkas T.,2008). Данное осложнение акромегалии, вероятнее всего, связано с активизацией пролиферативного потенциала клеток ввиду повышенного уровня СТГ.

Функционирование пищеварительного тракта во многом зависит от количества СТГ и его антагониста – гормона соматостатина, который, помимо гипоталамуса, вырабатывается и клетками ЖКТ (Polak D., 1989). Необходимо отметить, что аналоги соматостатина (АСС) являются основными препаратами при лечении акромегалии, как в качестве монотерапии, так и в пред- и

послеоперационном периоде (Иловайская И.А., 2017; Kimmell K., 2015; Pita-Gutierrez F., 2013).

Деятельность оси СТГ/соматостатин играет важную роль в образовании многих гастроинтестинальных гормонов, таких как гастрин, холецистокинин, бомбезин, регулируя секрецию соляной кислоты, желчных кислот, усиливая перистальтику желудка и тонкой кишки.

В настоящее время известно, что у человека бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ингибирует синтез и экспрессию соматостатина желудочными D-клетками. Вследствие этого плотность G-клеток и синтез гастрин значительно увеличивается. В результате происходит увеличение желудочной кислотной секреции.

Воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ), вызванное *H. pylori*, сопровождается также нарушением клеточного обновления. После этапа избыточной пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ, которая компенсируется пропорциональным нарастанием апоптоза, наступает фаза преобладания пролиферативного потенциала эпителиоцитов (Konturek P., 2003; Leite K.R. , 2005; Penta R. ,2005). Таким образом, оценка наличия хеликобактерной инфекции у больных акромегалией представляет определенный интерес ввиду совокупного влияния на СОЖ избытка СТГ и *H. pylori*.

Всё вышеизложенное определяет актуальность изучения патологии желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией и служит предпосылкой для постановки цели и задач настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Установить частоту и характер поражений верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту, характер и структуру неопластических и других изменений верхних и нижних отделов пищеварительного тракта при акромегалии.
2. Оценить динамику выявленных изменений на фоне различных видов лечения акромегалии (хирургического, медикаментозного, лучевого).

3. Изучить частоту хеликобактерной инфекции и ее влияние на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки при акромегалии.

4. Разработать алгоритмы эндоскопического обследования и мониторинга изменений верхнего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта при акромегалии.

### **Научная новизна**

Впервые определены частота, структура и характер патологии желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией, их зависимость от характера и длительности проводимого лечения. Разработаны алгоритмы эндоскопического обследования и мониторинга изменений желудочно-кишечного тракта при акромегалии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании полученных данных определено, что на фоне всех видов лечения акромегалии остается риск возникновения неопластических и эрозивно-язвенных изменений желудочно-кишечного тракта. Выявлено, что частота рецидивов эрозивно-язвенных и неопластических поражений при радикальном (хирургическом) ниже, чем при медикаментозном лечении.

С целью своевременной диагностики различной патологии предложены алгоритмы эндоскопического обследования и мониторинга изменений желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Акромегалия ассоциируется с повышенной частотой эрозивно-язвенных изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, увеличивающихся при наличии хеликобактерной инфекции, а также дивертикулезом толстой кишки и долихосигмой.

2. У больных с аденомой гипофиза увеличена частота неопластических образований желудочно-кишечного тракта, в большей степени за счет гиперпластических полипов.

3. Частота возникновения патологии верхнего и нижнего отделов

пищеварительного тракта при смешанном лечении акромегалии (хирургическое, медикаментозное, лучевое в различных комбинациях) ниже, чем при монотерапии аналогами соматостатина.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным числом исследований, выполненных с использованием современных методов и статистическим анализом полученных результатов.

Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (ноябрь 2013 г., Москва), на XXII Объединенной российской гастроэнтерологической неделе (октябрь 2016 г., Москва), на заседаниях Московского областного общества эндоскопистов ( февраль 2017 г., сентябрь 2018 г., Москва), на Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» ( ноябрь 2017 г., Москва).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместном заседании секции «Терапия» Ученого совета, эндоскопического отделения, отделения гастроэнтерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 25.12.2018 г.

### **Личное участие автора**

Автор в ходе исследования принимал непосредственное участие в эндоскопическом обследовании верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта у больных акромегалией. Проведена обработка литературных данных отечественных и иностранных источников по теме диссертации.

Соискатель самостоятельно разработал дизайн и методологию исследования. Автором самостоятельно проводилась статистическая обработка полученных данных, подготовка научных публикаций по теме диссертации.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность: отделения

терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, отделения гастроэнтерологии и эндоскопическом подразделении ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница №3», отделения гастроэнтерологии ГБУЗ МО «Орехово-Зуевская ЦГБ», кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет», консультативный гастроэнтерологический кабинет, дневной стационар Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 имени И.С. Берзона».

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру научной специальности 14.01.28 – гастроэнтерология. Гастроэнтерология – область медицинской науки, занимающаяся изучением заболеваний органов пищеварительной системы. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике гастроэнтерологических заболеваний. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пункту 12.

### **Публикации**

Содержание исследования отражено в 12 научных публикациях, среди которых 3 статьи (1 обзор) в научных изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в том числе 1, входящим в международную базу цитирования Scopus.

### **Объём и структура диссертации**

Материалы диссертации изложены на 95 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 3 главы, выводы, практические рекомендации и список сокращений. Библиографический указатель содержит 137 источников литературы (38 отечественных и 99 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 25 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Настоящее исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 8 от 11.09.2014 г.).

Набор материала производился на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с 2006 по 2018 год. Было обследовано 155 больных акромегалией из Московского областного регистра, госпитализированные в отделение терапевтической эндокринологии (руководитель отделения – д.м.н., профессор Древаль А.В.). Анализировались также ретроспективные данные результатов обследования пациентов.

По половой принадлежности пациенты акромегалией распределились следующим образом: мужчины/женщины=22/133, средний возраст пациентов составлял 58 лет [49,5;65,5], длительность заболевания с момента появления жалоб - 12,97 лет ( $O=0,39$ ).

Больные акромегалией были разделены на 3 группы: I группа (40 человек) – больные акромегалией, которым лечение не проводилось; II группа (42 человека) – больные акромегалией, терапия которым проводилось аналогами соматостатина; III группа (73 человека) – больные акромегалией, которым проводилось смешанное лечение (хирургическое, медикаментозное, лучевое в различных комбинациях).

Эндоскопическое обследование ЖКТ больным, участвующим в исследовании, проводилось также ежегодно в динамике в течении 5 лет.

Для каждой из задач было сформировано 3 контрольные группы пациентов без акромегалии, сопоставимые по половым и возрастным характеристикам с основной группой, проходившие обследование в эндоскопическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Для определения структуры и распространенности патологии пищеварительного тракта была выполнена 141 эзофагогастродуоденоскопия у пациентов основной группы и 250 аналогичных исследований в контрольной



группе. Была проведена оценка состояния слизистой оболочки пищевода, желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки, наличие эрозивно-язвенных, неопластических изменений, а также недостаточности сфинктерного аппарата верхнего отдела пищеварительного тракта.

При проведении аналогичного исследования, касающегося нижнего отдела пищеварительного тракта, в основной группе было проведено 110, в контрольной группе - 197 колоноскопий. Была изучена частота неопластических образований толстой кишки, дивертикулов, долихосигмы.

Для оценки влияния проводимого лечения было проведено сравнение частоты выявленной патологии в I, II, III и контрольной группах. Также пациенты II и III групп были разделены на 5 подгрупп в зависимости от длительности терапии для оценки динамики выявленных изменений в течении 5 лет.

Изучение влияния хеликобактериоза на СО ЖКТ проводилась следующим образом: была взята 141 биопсия у больных с аденомой гипофиза из антрального отдела желудка с последующим гистологическим исследованием на предмет инфицированности *H. pylori*. Для сравнения была сформирована контрольная группа из 157 пациентов без акромегалии.

Гистологическое исследование биоптатов проводилось в патоморфологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (руководитель отделения - д.м.н., профессор Казанцева И.А.)

Во время проведения исследования использовалось следующее эндоскопическое оборудование:

- видеогастроскоп Pentax EG-290Kp , фиброгастроскопом Pentax FG-29V, производства «Хоя Корпорейшн», Япония;

- видеоколоноскоп Olympus CF165L, производства «Olympus Europa SE & CO. KG».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Statistica 13.2, Excel 2016. Для сравнения качественных данных в двух и более группах применяли критерии Хи-квадрат, точный критерий Фишера. В случае множественных сравнений применяли поправку Бонферрони.

Для оценки развития изменений в ЖКТ в ходе динамического наблюдения рассчитывали показатели относительного риска, инцидентности (incidence rate) и отношение инцидентности (incidence rate ratio) с двусторонними 95% доверительными интервалами. Различия считали достоверными на уровне значимости 95% при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате проведенного исследования, мы получили следующие данные, касающиеся верхнего отдела пищеварительного тракта (ВОПТ).

Было выявлено большое количество пациентов с недостаточностью физиологических сфинктеров (кардии (74%) и привратника (44%)), что обусловлено, вероятнее всего, увеличением размеров органов верхнего отдела пищеварительного тракта и, соответственно, развивающейся несостоятельностью мышц сфинктерного аппарата.

Эзофагит был верифицирован в большинстве случаев (41 из 42 случаев эзофагита) в легкой форме- гиперемия нижней трети пищевода. И только в 1 случае (0,7%) был обнаружен эзофагит 3 степени по Савари-Миллер.

На фоне воспалительных изменений желудка в 24,1% были обнаружены острые эрозии желудка, в 17% - воспалительно-гиперпластические эрозии желудка.

Полипы желудка были выявлены у 36 пациентов (25,5%). Причем, частота встречаемости полипов желудка у женщин (25,4%) достоверно не отличается от таковой у мужчин (15,2%) ( $p=0,826$ ).

При гистологическом исследовании биоптатов, взятых из вышеуказанных эпителиальных новообразований, было выявлено, что наибольший удельный вес в структуре неоплазий желудка у больных акромегалией вносят гиперпластические полипы (91,7%), также было найдено 2 тубулярные аденомы желудка (5,5%).

Язва желудка была обнаружена у одной пациентки, по данным гистологического исследования оказавшаяся умереннодифференцированной аденокарциномой (2,8%).

В луковице 12п\к единственной верифицированной патологией оказались эрозии в 16,3% случаев.

При сравнении результатов обследования основной и контрольной групп пациентов были получены следующие данные.

Недостаточность кардии, так же как и несостоятельность привратника, статистически значимо чаще встречались у больных акромегалией (74% и 27,9%, 44% и 11,8% соответственно) ( $p < 0,001$ ).

Можно предположить, что это связано с двумя однонаправленными факторами: растяжением внутренних органов за счет роста и увеличения объема тканей, а также неправильной регуляцией внеклеточного матрикса, что является следствием повышенных уровней гормона роста и ИФР-1. Гормон роста вовлечен в регуляцию внеклеточного матрикса таким образом, что он повышает генную экспрессию матричной металлопротеиназы (ММП), которая может менять состав внеклеточного матрикса (Wassenaar M.J., 2010; Beck I., 2008). Различные фракции ММП являются ключевыми ферментами метаболизма компонентов соединительной ткани, участвуют в различных физиологических и патологических процессах, требующих пролиферации и миграции клеток, а также перестройки внеклеточного матрикса (Ганусевич И.И., 2010; Хасигов П.З., 2011).

Эзофагит у пациентов с акромегалией был обнаружен в 29,8%, в контрольной группе - 5,3%, что статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ).

Высокая частота воспалительных изменений пищевода у больных акромегалией, вероятно, связано с соответствующим повышением количества пациентов с недостаточностью кардии, так как слабость пищеводно-желудочного сфинктера предрасполагает к забросу кислого содержимого в пищевод и дальнейшее его воспаление.

Эрозии желудка острые (24,1% и 5,3%) и воспалительно-гиперпластические (17% и 2,7%), а также эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки (16,3% и 3,6%) статистически значимо чаще встречались у больных акромегалией, чем в контроле ( $p < 0,001$ ).

Данные результаты, по всей видимости, отражают этиологию акромегалии -

повышение соматотропного гормона, так как последний увеличивает пепсино- и кислотообразование в желудке и регулирует кровообращение в гастродуоденальной зоне путем активации продукции гастрина. При недостаточности соматостатина нарушается микроциркуляция в слизистой оболочке и повышаются агрессивные свойства желудочного сока, что также способствует возникновению эрозивно-язвенных процессов.

Однако, несмотря на это, язва желудка в основной группе была обнаружена всего в 1 случае (0,07%), язвы ДПК не было у пациентов основной группы, что отражает отсутствие статистически значимого отличия от контроля (0,9%) ( $p=0,852$ ).

Следует отметить, что данный факт, вероятнее всего, связан с тем, что большую часть пациентов основной группы (74%) составляют больные, которым было проведено какое-либо лечение акромегалии, и повышение уровня СТГ недостаточно для появления язвенного процесса в желудке и луковице 12п\к.

Полипы желудка статистически значимо чаще встречались у больных акромегалией (25,5% и 2,4%) ( $p<0,001$ ).

В нашей когорте пациентов распределение по гистологическим вариантам полипов было следующим: гиперпластические полипы – 91,7%, тубулярные аденомы-5,5%, аденокарцинома желудка была выявлена в 1 случае- 2,8%.

Результаты, полученные при обследовании толстой кишки, у больных акромегалией, были следующими.

В исследуемой группе пациентов долихосигма была выявлена в 58,1% случаев, что статистически значимо чаще, чем в контроле (23,8%) ( $p<0,001$ ).

Долихосигма – удлинение сигмовидной кишки, в результате чего ход ее становится петлистым и извитым. Исходя из патогенеза акромегалии, увеличение гормона роста в крови, воздействуя через ИФР-1 на наиболее подвижный участок толстой кишки, приводит к увеличению ее размеров, что приводит к образованию долихосигмы.

Дивертикулы были выявлены у 44,5% пациентов, что также статистически значимо выше, чем в контрольной группе - 25% ( $p<0,001$ ).

Данное явление, вероятнее всего, также связано с увеличением генной экспрессии ММП, вследствие повышенного уровня гормона роста одним из субстратов ММП является фермент, активно разрушающий белок, связывающий инсулинподобный фактор роста-3 (ИФРСБ-3) (Kurimoto M., 2008). Этот фермент экспрессируется в эпидермисе человека и играет роль в клеточной пролиферации и миграции и адгезии к коллагену I типа (Kato K., 2012).

Неопластические образования толстой кишки в группе больных с акромегалией были верифицированы у 49,1% пациентов, что также оказалось статистически значимо выше, чем у пациентов без акромегалии - 13,7% ( $p < 0,001$ ). При гистологическом исследовании биоптатов выявленных неоплазий были получены следующие результаты: гиперпластические полипы – в 61% ( $p < 0,05$ ), тубулярные аденомы-35,2%, 9,3% – рак толстой кишки.

Следующим этапом нашей работы было оценить влияние проведенного лечения основного заболевания на слизистую оболочку ЖКТ у больных акромегалией.

Острые эрозии желудка у пациентов с впервые выявленной акромегалией встречались достоверно чаще, чем в двух других группах. При этом, при сравнении группы I (50%) и II (21%) уровень значимости составляет  $p < 0,05$ , тогда как при сравнении I и III (15%) групп -  $p < 0,001$ .

Из этого следует, что лечение основного заболевания оказывает положительное влияние на динамику эрозивного процесса в желудке больных акромегалией. И, несмотря на ожидаемые результаты, действие только аналогов соматостатина, понижающих желудочную секрецию, оказывает меньшее влияние на наличие эрозий желудка, нежели смешанное лечение основного заболевания, основополагающим из которых является хирургическое.

Наряду с этим, эрозии луковицы ДПК также статистически значимо чаще встречаются у больных, которым лечение акромегалии не проводилось. Интересно отметить, что в данном случае, сравнение между I (54,8%) и II (14%), и I и III (4,1%) группами показало высокую степень достоверности различия показателей -  $p < 0,001$ . То есть, в данном случае, характер лечения не играет роли, а снижение

уровня соматотропного гормона оказывает положительное влияние на эрозивный процесс в ДПК.

Расчет достоверности различий частоты других изменений желудочно-кишечного тракта не выявил статистическую значимость различия между показателями групп сравнения.

Анализируя количество патологии толстой кишки в представленных группах, было выявлено, что долихосигма и дивертикулы толстой кишки в группе пациентов без лечения встречаются статистически значимо с меньшей частотой, чем в группах пациентов с предшествующим лечением.

Следует обратить внимание на то, что долихосигма статистически значимо реже встречается у больных без лечения (15%) в сравнении с группой больных, которых лечили смешанно (38%) ( $p=0,01$ ). Различия в показателях со II группой не наблюдается ( $p=0,054$ ).

Дивертикулы толстой кишки, наоборот, чаще выявлялись у больных II группы (45%) в сравнении с I (20%) ( $p=0,016$ ).

Данные результаты можно объяснить предполагаемым генезом долихосигмы и дивертикулеза у больных акромегалией. Как было сказано выше, в литературе высказывается предположение, что гормон роста вовлечен в регуляцию внеклеточного матрикса. Таким образом, происходит процесс растяжения соединительной ткани.

Ввиду того, что для формирования данных изменений требуется длительное время, можно предположить, что именно поэтому частота встречаемости долихосигмы и дивертикулов ТК увеличивается вне зависимости от проведенного лечения, а в зависимости от длительности заболевания.

Было изучено влияние различных видов лечения акромегалии на СО ЖКТ в приведенных выше трех группах сравнения в течении 5 лет (таблица № 1,2).

Таблица 1 - Динамика изменений верхних отделов ЖКТ

Эндоскопические изменения	До лечения N=40	Через 1 год		Через 2 года		Через 3 года		Через 4 года		Через 5 лет
		АСС N=9	Смешанное лечение N=2	АСС N=5	Смешанное лечение N=3	АСС N=6	Смешанное лечение N=2	АСС N=6	Смешанное лечение N=4	АСС N=3
Эрозивно-язвенные изменения	15%	11,1%	0	60%	0	33,3%	0	66,7%*	50%	33,3%
Воспалительно-гиперпластические эрозии	5%	11,1%	50%	40%	0	50%*	0	33,3%	25%	0
Гиперпластические полипы желудка	20%	11,1%	50%	40%	0	50%	0	33,3%	25%	0
Тубулярные аденомы желудка	10%	0	0	40%	0	16,7%	0	0	0	0

\*- $p < 0,05$ - с группой больных до лечения

Из таблицы видно, что у больных, получавших лечение только АСС, частота развития эрозивно-язвенных изменений, включая воспалительно-гиперпластические эрозии, сохраняется на протяжении всего периода наблюдения (5 лет) и даже превышает частоту изменений до лечения. В то же время у больных, получающих смешанное лечение, то есть с удалением аденомы гипофиза и последующим назначением АСС, эрозивно-язвенные изменения встречаются реже.

Также анализируя полученные данные, становится очевидным, что в плане развития изменений ВОПТ смешанное лечение имеет безусловное преимущество. Прежде всего, это касается частоты тубулярных аденом желудка, которые отсутствуют в группе больных, находящихся на смешанном лечении, в каждом временном интервале от 1 до 4 лет. То есть, после проведения комбинированного лечения рецидива тубулярных аденом желудка у больных акромегалией не отмечено. Что касается гиперпластических полипов, то преимущество смешанной терапии отмечено в интервале от 2 до 4 лет. Среди больных, получавших только АСС, рецидив тубулярных аденом и гиперпластических полипов отмечен через 2, 3, 4 года.

Таким образом, радикальное оперативное лечение с удалением аденомы гипофиза снижает риск злокачественных новообразований, что не наблюдается при лечении только АСС.

Эрозивно-язвенные изменения желудка и ДПК обнаруживаются после любого вида терапии во всех временных интервалах, хотя они реже встречаются после проведения смешанного лечения.

Таблица 2 - Динамика изменений нижних отделов ЖКТ

Эндоскопические изменения	До лечения N=40	Через 1 год		Через 2 года		Через 3 года		Через 4 года		Через 5 лет
		АСС N=9	Смешанное лечение N=2	АСС N=5	Смешанное лечение N=3	АСС N=6	Смешанное лечение N=2	АСС N=6	Смешанное лечение N=4	
Гиперпластические полипы толстой кишки	37,5%	11,1%	50%	40%	0	33,3%	50%	50%	0	33,3%
Тубулярные аденомы толстой кишки	7,5%	11,1%	0	0	0	0	0	0	25%	0

Данные вышепредставленной таблицы свидетельствуют о том, что статистически достоверной разницы между количеством исследуемой патологией толстой кишки в изучаемых группах выявлено не было.

По сравнению с группой пациентов до лечения доброкачественные новообразования ТК встречаются реже при лечении АСС через 1, 3 и 5 лет после начала терапии, тогда как через 2 и 4 года их количество становится больше.

У пациентов, получавших смешанное лечение, напротив, ГП не было обнаружено через 2 и 4 года, а через 1, 3 и 5 лет их количество больше, чем в группе пациентов с впервые выявленной акромегалией.

Также следует отметить, что ГП через 2 и 4 года при смешанном лечении не встречаются, а при лечении АСС встречаются во всех исследуемых интервалах.

Что касается ТА, то они были найдены у больных, принимающих АСС через 1 год после постановки диагноза и через 4 года у больных, получавших смешанное лечение. Во всех других исследуемых интервалах ТА найдены не были.

При расчете относительного риска возникновения различных изменений ЖКТ не было выявлено границ доверительного интервала, позволяющих говорить о статистической значимости исследуемых показателей.



Ввиду этого для определения риска возникновения эрозивно-язвенной патологии и неопластических образований желудка и ТК в зависимости от проведенного лечения в динамике, был проведен анализ инцидентности частоты исследуемых показателей. В результате были получены следующие данные, представленные в таблице 3.

Таблице 3 – Анализ инцидентности показателей в зависимости от лечения

	Смешанное лечение		Аналоги соматостатина		IRR
	IR	ДИ	IR	ДИ	
Полипы желудка	2,759	0,7422 – 7,062	2,299	0,2582 – 8,299	1,2
Полипы кишки	9,375	1,885 – 27,39	2,381	0,03114 – 13,25	3,937
Эрозии ВОПТ	4,032	1,3 – 9,409*	11,57	6,321 – 19,41*	2,869

IR- Incidence Rate

IRR - Incidence Rate Ratio

ДИ – Доверительный интервал

\*- статистически значимый ДИ

Суммируя вышеизложенное, можно предположить, что ввиду того, что СТГ обладает прямым влиянием на выработку веществ, регулирующих желудочную секрецию в сторону увеличения кислотности, длительное его ингибирование посредством нескольких методов лечения акромегалии, оказывает положительное влияние на эрозивно-язвенные изменения СО ВОПТ, в том числе, и хроническое проявление этого процесса в виде воспалительно-гиперпластических эрозий, и на появление неопластических процессов – ГП и ТА.

Вероятно, именно потому, что СТГ не оказывает такого обширного действия на СО ТК, как на ВОПТ, частота ГП и ТА НОПТ снижается одинаково при всех рассматриваемых видах лечения акромегалии и в сравнении с группой до лечения, и при сравнении друг с другом.

Таким образом, несмотря на то, что одним из основных действий АСС является снижение продукции соляной кислоты, гастрина, пепсина и других веществ, оказывающих ульцерогенное действие на СО ВОПТ, смешанное лечение аденомы гипофиза, в основе которого лежит трансфеноидальная аденомэктомия, снижает

риск возникновения эрозивно-язвенных изменений ВОПТ. Вероятнее всего, это связано с очень высоким уровнем соматотропного гормона в крови при акромегалии и, соответственно, большой выработкой агрессивных факторов желудочной секреции. Поэтому назначения только АСС недостаточно для повышения рН желудочного сока.

Можно предположить, что эффект АСС на СО ВОПТ в сравнении со смешанным лечением наступает быстрее, однако длительность снижения продукции агрессивных факторов желудочного сока небольшая. Комбинированное лечение, напротив: эффект опосредуется через более продолжительное время, но снижается частота даже хронических процессов СО желудка.

Данный факт может быть также связан с тем, что посредством смешанного лечения уровень гормона роста понижается на более продолжительное время, снижая уровень желудочной секреции, что положительно влияет на изменения СО ВОПТ.

Следующим этапом работы было изучение частоты хеликобактерной инфекции, а также сравнение с частотой в контрольной группе.

При анализе биоптатов слизистой оболочки желудка у больных акромегалией на предмет наличия хеликобактерной инфекции, было выявлено, что в 56% имеет место обсемененность бактерией.

В сравнении с контрольной группой, в которой из 157 взятых биоптатов, *H. pylori* был обнаружен у 42,7% пациентов, частота инфекции у больных акромегалией оказалась статистически достоверно выше ( $p < 0,05$ ).

Для определения частоты обсемененности слизистой оболочки желудка при акромегалии в зависимости от проведенного лечения нами был проведен анализ наличия или отсутствия бактерии у больных по группам сравнения, которые были охарактеризованы выше.

Были получены следующие результаты: в I группе (пациенты без лечения)- *H. pylori* был положителен в 58% случаев, в 42% он был отрицателен, II группа-40% и 60%, III группа- 49% и 51% соответственно.

Статистическая обработка результатов не выявила значимого уровня достоверности показателей при сравнении вышеуказанных групп.

Интересным представляется тот факт, что при различном уровне гормона роста и соматостатина, которые действуют, в том числе, и на желудочную секрецию, но обладают прямо противоположными эффектами, *H. pylori* остается практически неизменным. То есть, не меняется восприимчивость СОЖ к инфицированию *H. pylori*.

При постоянном приеме пролонгированных форм аналогов соматостатина уровень желудочной секреции понижается, вследствие чего рН желудочного сока увеличивается, что должно повышать вероятность инфицирования бактерией.

Напротив, увеличение уровня СТГ в крови, должно находить отражение в понижении уровня кислотности желудочного сока и, вследствие этого, уменьшению инфицированности *H. pylori*. Однако, исходя из данных нашего исследования, этого не происходит.

Общепризнан тот факт, что обсемененность *H. pylori* приводит к возникновению эрозивно-язвенного процесса в желудке и луковице ДПК. В процессе нашего исследования был проведен анализ зависимости наличия данной патологии у больных акромегалией от обсемененности СОЖ *H. pylori* и сравнение с соответствующими данными в контрольной группе.

Оценка результатов показала, что у больных акромегалией достоверно чаще возникают эрозии, ассоциированные с *H. pylori* (43%), чем в контрольной группе (19%) ( $p < 0,001$ ). Из этого можно сделать вывод, что гормон роста, увеличивая уровень желудочной секреции посредством усиления выработки гастроинтестинальных веществ, усиливает действие *H. pylori* на СОЖ, что отражается в повышенной частоте эрозий желудка и луковицы ДПК у больных с аденомой гипофиза.

Суммируя вышеизложенные результаты исследования, нами предложены алгоритмы эндоскопической диагностики и мониторинга изменений верхнего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией.

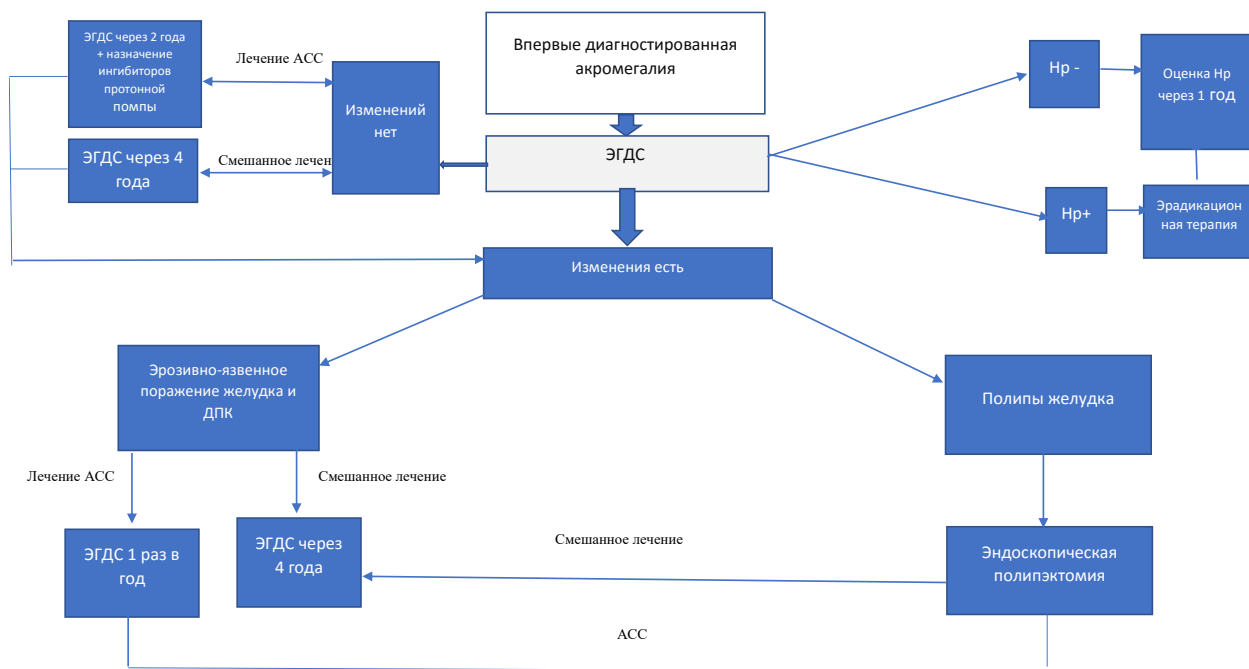


Рисунок 1 – Алгоритм эндоскопической диагностики верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией

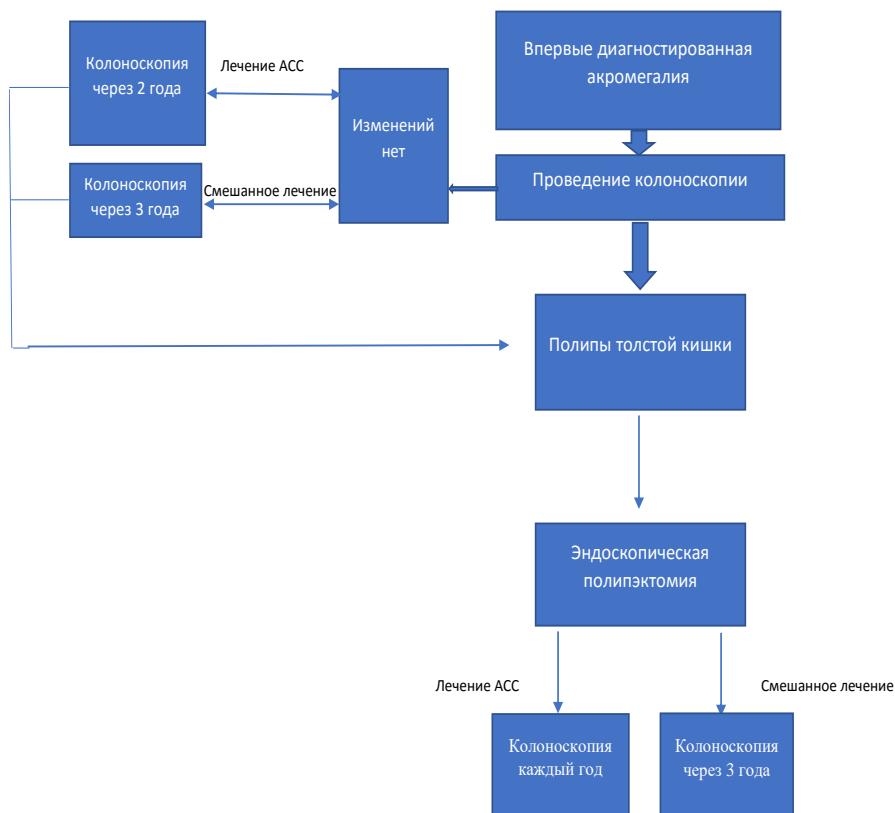


Рисунок 2 – Алгоритм эндоскопической диагностики нижнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией

## **ВЫВОДЫ**

1. Неопластические образования как верхних, так и нижних, отделов желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией встречаются статистически значимо чаще, чем в контрольной группе (в 10,6 и в 3,6 раз соответственно,  $p < 0,001$ ), преимущественно, за счет гиперпластических полипов.
2. Частота эрозивных поражений верхних отделов пищеварительного тракта у больных акромегалией в 4,5 раза выше, чем в контрольной группе.
3. Частота неполипозных изменений нижних отделов ЖКТ (долихосигма, дивертикулы) статистически значимо выше у пациентов с акромегалией ( в 2,44 и 1,78 раз соответственно).
4. Обсемененность слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* у больных акромегалией выше, чем в контрольной группе. Частота *H. pylori*-ассоциированного эрозивно-язвенного поражения при акромегалии выше, чем в контрольной группе. Более чем у  $\frac{1}{4}$  пациентов с акромегалией возникают эрозии, не связанные с *H. pylori*.
5. У больных акромегалией риск возникновения патологических изменений верхнего и нижнего отделов ЖКТ сохраняется на фоне всех видов лечения. Рецидивы эрозивных и неопластических образований встречаются реже при комплексном лечении, включающем хирургическое. Все изменения наблюдаются на протяжении 5 лет, что требует динамического эндоскопического наблюдения.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с впервые выявленной акромегалией наряду с установлением диагноза необходимо проходить эзофагогастродуоденоскопию со взятием биоптата слизистой оболочки желудка для морфологического исследования на *Helicobacter pylori*.
2. При наличии обсемененности слизистой оболочки *Helicobacter pylori* необходимо проводить эрадикационную терапию.
3. Колоноскопию необходимо проводить пациентам при впервые установленном диагнозе.

4. При обнаружении любых морфологических типов неопластических образований в верхнем или нижнем отделе пищеварительного тракта необходимо проводить эндоскопическую полипэктомию для снижения риска малигнизации.
5. Больным, получающим лечение аналогами соматостатина, необходимо проведение контрольной ЭГДС каждый год.
6. Через пять лет после начала комбинированного лечения необходимо проведение очередного обследования верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Патология желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией. **А.А. Титаева**, С.Г. Терещенко, Е.М., А.В. Древаль, И.А. Иловайская / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2012 г. - № 5 — Т. XXII - № 154 - С. 42.
2. Gastric and colonic pathology at patients with acromegaly. I. Povayskaya, A. Dreval, **A. Titaeva**, S. Tereschenko / 15th International & 14th European Congress of Endocrinology. - 2012.- P. 89-90.
3. Поражения слизистой оболочки у больных с акромегалией. **А.А. Титаева**, С.Г. Терещенко / Материалы III Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». - 2012. - С. 192 - 193.
4. Stomach and duodenum pathology at patients with acromegaly. I. Povayskaya, A. Dreval, **A. Titaeva**, S. Tereschenko / ENDO 2012: The 94th Annual Meeting & Expo in Houston, Texas. - 2012 - P. 56-57.
5. Gastroenterological pathology at patients with active acromegaly. I. Povayskaya, A. Dreval, **A. Titaeva**, S. Tereschenko / 43rd Nordic Gastroenterology Congress in Reykjavik Iceland/ - 2012- P.23-24.
6. Полиповидные образования толстой кишки у больных акромегалией. **А.А. Титаева**, С.Г. Терещенко, Е.М. Лукина / Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции «Эндоскопия в диагностике и лечении заболеваний

панкреатобилиарной зоны и кишечника». - 2013 г. - 204-205.

7. Эндоскопическая диагностика новообразований желудочно-кишечного тракта при акромегалии / **А.А. Титаева**, Е.А. Белоусова, Терещенко С.Г. // Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения эндоскопии».- 2014 г. - С. 109-110.

8. Фоновые изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией. **А.А. Титаева**, С.Г. Терещенко, Е.М. Лукина, А.В. Древаль, И.А. Иловайская / **Альманах клинической медицины**. – 2014.- №31.- С. 29-33.

9. Доброкачественные заболевания пищевода у больных акромегалией. **А.А. Титаева**, Е.А. Белоусова, Терещенко С.Г. / Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». - 2016г. - С. 66-67.

10. Патология верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта у больных с впервые выявленной акромегалией. **А.А. Титаева**, Белоусова Е.А., С.Г. Терещенко, Е.В. Великанов / **Альманах клинической медицины**. – 2016.- №44(6).- С. 751-757.

11. Кишечная метаплазия желудка у больных акромегалией. **А.А. Титаева**, Е.А. Белоусова, Терещенко С.Г. / Материалы VIII научно-практической конференции «Возможности эндоскопии в практике гастроэнтеролога, хирурга, онколога, педиатра». - 2017г. - С. 108.

12. Доброкачественные и злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией (обзор). **А.А. Титаева**, Е.А. Белоусова, С.Г. Терещенко / **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2018. – 154(6). – С.94-97.

## Список сокращений

АМ- акромегалия

АСС-аналоги соматостатина

ВОПТ- верхний отдел пищеварительного тракта

ГП- гиперпластический полип

ДПК- двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИРФ-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

ИРФСБ-3 - инсулиноподобный фактор роста – связывающий белок 3

ММП- матричная металлопротеиназа

НОПТ- нижний отдел пищеварительного тракта

СОЖ- слизистая оболочка желудка

СО ТК- слизистая оболочка толстой кишки

СТГ- соматотропный гормон

ТА- тубулярная аденома

ТК-толстая кишка

H. pylori - Helicobacter pylori